

**UNIVERSIDADE DE LISBOA**

**Faculdade de Medicina**



**A IMPORTÂNCIA da AVALIAÇÃO MULTIDIMENSIONAL na CARACTERIZAÇÃO e  
ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA na DOENÇA PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

**João Abel Dantas de Almeida Cardoso**

**Orientador:**

**Professor Doutor António Apolinário Bugalho de Almeida**

**Tese especialmente elaborada para obtenção do grau de Doutor em Medicina -  
Pneumologia**

**2019**



**UNIVERSIDADE DE LISBOA**

**Faculdade de Medicina**



**A IMPORTÂNCIA da AVALIAÇÃO MULTIDIMENSIONAL na CARACTERIZAÇÃO e  
ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA na DOENÇA PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

**João Abel Dantas de Almeida Cardoso**

**Orientador: Professor Doutor António Apolinário Bugalho de Almeida**

**Tese especialmente elaborada para obtenção do grau de Doutor em Medicina - Pneumologia**

**Júri:**

**Presidente: Doutor José Augusto Gamito Melo Cristino, Professor Catedrático e Presidente do Conselho Científico da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa**

**Vogais:**

- Doutor Carlos Manuel Silva Robalo Cordeiro, Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra;**
- Doutor José Agostinho Marques Lopes, Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto;**
- Doutor António Apolinário Bugalho de Almeida, Professor Catedrático Jubilado da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (Orientador);**
- Doutor José Luís Bliebernicht Ducla Soares, Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa;**
- Doutor António Cândido Vaz Carneiro, Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa;**
- Doutora Maria Cristina de Brito Eusébio Bárbara Prista Caetano, Professora Associada Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa**

**2019**

**As opiniões expressas nesta publicação são da exclusiva responsabilidade do seu autor**

---

**A impressão desta tese foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 18 de Setembro de 2018.**



## ÍNDICE

<b>AGRADECIMENTOS</b>	<b>5</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>7</b>
<b>RESUMO</b>	<b>9</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>11</b>
<b>CAPÍTULO 1 - IMPORTÂNCIA da AVALIAÇÃO MULTIDIMENSIONAL na DPOC</b>	<b>13</b>
1-1- Introdução	15
1-2- O Peso da DPOC	16
1-3- Definição e Diagnóstico de DPOC	19
1-4- Definição de Obstrução	20
1-5- Prevalência da DPOC	22
1-6- Diagnóstico Clínico e Sintomas	24
1-7- Exacerbações	27
1-8- Avaliação Multidimensional	29
1-9- Fenótipos	31
1-10- Recomendações na DPOC	34
1-11- Preditores de Risco	36
1-12- Mortalidade	40
<b>CAPÍTULO 2 - OBJECTIVOS</b>	<b>43</b>
<b>CAPÍTULO 3 - METODOLOGIAS</b>	<b>49</b>
<b>CAPÍTULO 4 - ESTUDOS</b>	<b>55</b>
Estudo 1 – DPOC em Portugal – estudos Pneumobil e 2002	57
Estudo 2 – Prevalência da DPOC em Lisboa, Portugal	67
Estudo 3 – A Importância da Dispneia no Diagnóstico da DPOC	79
Estudo 4 – Understanding COPD: A vision on phenotypes and comorbidities	89
Estudo 5 – Asthma COPD overlap	103
Estudo 6 - Prediction of severe exacerbations and mortality in COPD	115
Estudo 7 - A review of national guidelines for management of COPD in Europe	127
<b>CAPÍTULO 5 - DISCUSSÃO e CONCLUSÕES</b>	<b>143</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>165</b>



## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Doutor António Bugalho de Almeida por ter aceitado ser meu Orientador, pela amizade e confiança sempre presente nos seus conselhos, e pelo apoio inestimável na realização desta Tese.

Aos Amigos e Colegas, que ao longo dos anos me acompanharam e ajudaram na realização dos vários estudos que integram a Tese, e sem os quais esta não teria sido possível.

À minha Família e Amigos de quem sempre recebi a compreensão e estímulo para realizar este objectivo.

À Fátima, sempre presente, sempre comigo.

Ao meu Pai.



## ABREVIATURAS

ACO	Asthma COPD Overlap
ADO	Age, Dyspnea, Obstruction
ATS	American Thoracic Society
BMI	Body Mass Index
BOD	Body Mass Index, Obstruction, Dyspnea
BODE	Body Mass Index, Obstruction, Dyspnea, Exercise
BODEx	Body Mass Index, Obstruction, Dyspnea, Exacerbation
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CAT	COPD Assessment Test
DALYs	Disability-Adjusted Life Years
DGS	Direcção Geral de Saúde
DLCO	Diffusing capacity for carbon monoxide
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
ERS	European Respiratory Society
FEV1	Forced expiratory volume in the first second
FEV1/FVC	Forced expiratory volume in the first second / Forced vital capacity ratio
FVC	Forced vital capacity
GBD	Global Burden of Disease
GEMA	Guia Española de Manejo del Asma
GesEPOC	Guia Española de la EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstrutiva Crónica)
GINA	Global Initiative for Asthma
GLI	Global Lung Initiative
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Diseases
IC/TLC	Inspiratory Capacity/ Total Lung Capacity Ratio
LLN	Lower Limit of Normal
MGF	Medicina Geral e Familiar
mMRC	Modified Medical Research Council
NETT	National Emphysema Treatment Trial

NOC	Norma de Orientação Clínica
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PM6M	Prova de Marcha dos 6 Minutos
SAFE	Spiriva Assessment of Forced Expiratory volume in 1 second
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

## RESUMO

Os objectivos principais do conjunto de estudos incluídos nesta tese foram de contribuir para melhorar o conhecimento da realidade da DPOC em Portugal e de salientar a importância da avaliação multidimensional na caracterização dos doentes e orientação terapêutica na DPOC.

A mais recente estimativa de prevalência da DPOC entre nós, é de 14,2%, fruto do estudo integrado na iniciativa BOLD e realizado na região de Lisboa, com um valor similar a outros países europeus. Cerca de 10% dos doentes são graves ou muito graves, definidos por um FEV1 inferior a 50%.

Comparando com os estudos anteriores, com valores inferiores, a prevalência da DPOC parece ter aumentado entre nós nos últimos anos.

Sabemos que o papel do FEV1 na DPOC é inquestionável, seja na definição da sua gravidade e impacto sintomático da doença, seja no risco de progressão e mortalidade.

No entanto, o FEV1 não tem poder discriminativo para avaliar o impacto sintomático e o risco futuro em cada doente, pelo que a iniciativa GOLD propõe em 2011 uma avaliação combinada da função pulmonar (FEV1), impacto dos sintomas (dispneia) e risco futuro (exacerbações).

Os nossos doentes apresentam, nomeadamente aqueles que seguimos na Pneumologia, dispneia muito significativa e risco de exacerbações elevado.

De acordo com a avaliação multidimensional, os nossos doentes são essencialmente dos grupos B e D do GOLD, mais sintomáticos e de risco mais elevado.

A identificação de características particulares nestes doentes (fenótipos) que apresentam maior gravidade é importante, na medida em que, pode permitir uma melhor orientação para a instituição de tratamentos específicos e personalizados.

Aspectos clínicos particulares, no contexto da avaliação multidimensional, que permitam propor subtipos ou fenótipos foram analisados sob a forma de consenso.

A proposta foi de dividir os doentes em fenótipos exacerbadores e não exacerbadores.

Os não exacerbadores serão pouco ou muito sintomáticos.

Nos exacerbadores, vários subtipos foram propostos: bronquíticos, enfisematosos, com bronquiectasias e sobreposição de Asma e DPOC (ACO).

Para cada um dos fenótipos foi sugerida uma avaliação complementar assim como uma terapêutica farmacológica específica.

Para o fenótipo sobreposição de Asma e DPOC (ACO), foram propostas características clínicas e funcionais que permitam identificar estes doentes, cuja complexidade deveria motivar um seguimento pela especialidade.

Embora estes estudos tenham sido realizados por consenso (o que também se verifica em vários estudos publicados) existe uma certa concordância com propostas internacionais, e a última revisão GOLD de 2017 apresenta uma perspectiva similar.

Para identificar quais os melhores parâmetros preditores de risco elevado a 5 anos (exacerbações, internamentos e mortalidade) foi efectuado um estudo retrospectivo conjugando a avaliação multidimensional e os volumes pulmonares.

Salienta-se que os factores preditores para risco de internamento e mortalidade cumulativa aos 5 anos foram o histórico de exacerbações e a relação IC/TLC  $<25\%$  (nos doentes do Grupo D foi apenas o FEV1), e para o risco de exacerbações cumulativa aos 5 anos o histórico de exacerbações foi a variável significativa tanto para a população global como para o Grupo D.

O IC/TLC poderá ser um parâmetro marcador de risco de gravidade a considerar, para além da avaliação multidimensional (FEV1, dispneia e exacerbações), e de simples e fácil uso na prática clínica.

A nossa recomendação de diagnóstico e tratamento da DPOC (NOC) foi comparada com as de outros países europeus, por forma a identificar áreas de melhor definição e propostas de tratamento, susceptíveis de melhorar alguns dos aspectos nessas orientações. Embora exista de uma forma geral uma certa concordância nas principais definições, constataram-se diferenças significativas na classificação da gravidade, na definição e orientação por fenótipos e consequentes diversas abordagens terapêuticas, assim como a não existência de indicações claras para o tratamento inicial e quando efectuar o seu escalonamento.

Outro aspecto importante a considerar nas recomendações será o de incluir parâmetros que permitam uma abordagem diferenciada dos doentes de alto risco.

**Palavras-chave:** DPOC, Prevalência, Fenótipos, Recomendações, Multidimensional, Risco, Mortalidade, IC/TLC



---

**ABSTRACT**

A contribution to a better knowledge of COPD reality in Portugal as well as to reinforce the importance of a multidimensional evaluation of patients and consequent therapeutic selection were the main objectives of the present group of studies included in this thesis.

The most recent COPD prevalence estimate in our country is 14, 2%, a result obtained by the Portuguese (Lisbon region) study in the context of the BOLD initiative, which is similar to other European countries. Around 10% of patients are severe and very severe (FEV1 less than 50% predicted).

Comparatively to previous prevalence studies, that obtained lower values for COPD frequency, it seems that our COPD prevalence is increasing in the last years.

In COPD, we know that FEV1 has as unquestionable value for severity definition, symptomatic impact of the disease, and is fundamental for future risk assessment of progression and mortality.

Nevertheless, as FEV1 has not sufficient discriminative power to evaluate the symptomatic impact and future risk of the disease in each patient, GOLD initiative has proposed in 2011 a combined assessment of the patients, using FEV1 severity, symptoms (dyspnea) and future risk of exacerbations

Our patients, especially those followed in Respiratory Medicine, have significant dyspnea and a high risk of future exacerbations.

According to GOLD classification, our patients are essentially Groups B and D, those with more symptoms and higher future risk of exacerbations.

Identifying specific attributes in these patients (phenotypes) with a relevant clinical severity is important, as they can be fundamental to a better selection a specific and personalized management

Patient's specific clinical characteristics, in the context of the multidimensional evaluation that can identify subtypes or phenotypes were analyzed in a consensus study.

Exacerbators and non-exacerbators were the two main phenotypes proposed.

The non-exacerbators can be less or more symptomatic.

The exacerbators group was divided as bronchitic, emphysematous, with bronchiectasis and overlap of Asthma and COPD (ACO).

For each phenotype a complementary evaluation was suggested as well as a specific pharmacologic treatment.

For the overlap phenotype ACO, clinical and functional parameters were defined, and as they are more complex patients, a specialty follow-up was suggested.

Despite these recommendations have been the result of a consensus (the same occurs in other published studies) there is an agreement with international positions and the last GOLD 2017 has a similar perspective.

To identify which are the better predictors for 5 years major outcomes (exacerbations, admission, mortality) a retrospective study has analyzed the combined multidimensional evaluation and lung volumes predicting value.

The best predictors identified were the previous history of exacerbations and IC/TLC ratio for the combined risk of 5 years admission or death (in Group D it was only the FEV1), and the previous exacerbations were the best predictor of future risk of exacerbations for both the all population and Group D patients.

IC/TLC ratio can be a parameter to consider for risk of severe outcomes, as a complement to the multidimensional evaluation, as it is simple and easy to use in clinical practice

Our COPD recommendations (NOC) was compared with other European guidelines, in order to identify areas of better definition and management of COPD that could be applied in the guidelines.

Even if the major definitions and proposals are concordant, several differences were identified in the severity classification, phenotype definition and consequent treatment, as well as a more clear identification for when to start or escalate treatment is needed.

Another important issue to consider in the recommendations would be the inclusion of high risk parameters for severe outcomes, which can improve the management of the high risk COPD patient.

**KEY WORDS:** COPD, Prevalence, Phenotype, Guidelines, Multidimensional, Risk, Mortality, IC/TLC ratio

## **CAPÍTULO 1**

### **IMPORTÂNCIA da AVALIAÇÃO MULTIDIMENSIONAL na DPOC**



## **CAPÍTULO 1**

### **IMPORTÂNCIA da AVALIAÇÃO MULTIDIMENSIONAL na DPOC**

#### **1-1 - INTRODUÇÃO**

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) constitui um importante problema de saúde pública, pela sua elevada morbilidade e mortalidade, e crescente impacto social e económico. (1)

A DPOC é actualmente a 4ª causa de mortalidade no mundo e estima-se que venha ser a 3ª causa de morte em 2020 (2). Em 2015, foi causa de 5% da mortalidade no mundo com mais de 3 milhões de mortes. (1). Estima-se que o peso da DPOC venha a aumentar nos próximos anos essencialmente devido ao envelhecimento da população e da contínua exposição a factores de risco. (3-5)

Para reduzir o elevado peso da doença é essencial adoptar medidas que promovam um melhor conhecimento da doença pela população, criar condições nos serviços de saúde que contribuam para reduzir o subdiagnóstico e o subtratamento, e que as autoridades de saúde tenham consciência do verdadeiro impacto que a DPOC representa.

A DPOC tem vindo a aumentar, não só nos países desenvolvidos, mas também naqueles de desenvolvimento intermédio. (4-5)

Os principais factores para este crescimento são a exposição crescente e mantida a factores de risco, de que o tabaco é o mais importante, mas em que a poluição atmosférica e a exposição à biomassa têm vindo a ser identificados como cada vez mais relevantes. (6)

Outros aspectos importantes são o envelhecimento da população e a redução da mortalidade por outras doenças, muitas vezes associadas à DPOC, como as doenças cardiovasculares e infecciosas. (4-5)

O desenvolvimento pela Organização Mundial de Saúde (OMS) da Global Burden of Disease Study (GBD) foi fundamental para a percepção da importância da DPOC. (4-5)

De facto, a DPOC era em 1990 a 6ª causa de morte mundial, e a sua evolução nas três décadas anteriores, em que apresentava um crescimento substancial, contrastando com a redução da mortalidade por causa cardiovascular, permitia projectar a DPOC como a 3ª causa de morte em 2010. (7)

Deste conhecimento resultou o desenvolvimento da Iniciativa GOLD-Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease em 1998, fruto da conjugação de esforços da OMS com várias organizações internacionais e mundiais de saúde.

O primeiro relatório GOLD foi publicado em 2001 – Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. (8)

Este relatório veio estabelecer critérios para o diagnóstico da DPOC, em que a presença de sintomas crónicos associada a exposição a factores de risco (exposição a poeiras e gases inalados de que o tabaco é o principal agente) sugere a presença da doença que deve ser confirmada por espirometria. (8-9)

## **1-2 - O PESO DA DPOC**

Para a avaliação do peso da doença, tanto em Portugal como nos restantes países, é importante estimar a prevalência da DPOC, identificar os principais factores de risco, que não estarão presentes nos diversos países da mesma forma, e conhecer a sua morbilidade e mortalidade. (10)

O estudo de Murray em 1997 (7), no âmbito da Global Burden of Disease Study, veio a colocar a DPOC como uma doença em que são imperativas medidas a nível global para alterar o seu aumento da mortalidade, no contexto da sua redução por doenças cardiovasculares e infecciosas, e de um aumento da longevidade da população.

A crescente e mantida exposição a factores de risco inalatórios, de que o tabaco é o principal, mas não descurando o papel da biomassa como factor muito significativo nas

regiões do mundo de menor desenvolvimento, e não desprezível nas sociedades ocidentais, contribui para esta mortalidade. (5,11)

Outros factores de risco para a DPOC têm sido identificados, como o deficiente crescimento pulmonar na gestação, o baixo peso à nascença, o deficiente desenvolvimento na infância e adolescência por pobreza, dieta deficiente, infecções respiratórias repetidas, exposição ambiental ao tabaco ou biomassa. (11-12)

Um estudo recente verificou que existem diferentes trajectórias de desenvolvimento pulmonar e posterior declínio da função pulmonar na idade adulta, sempre mais acelerado na presença do tabaco, permitindo estimar que cerca de 50% dos doentes com DPOC têm um deficiente crescimento pulmonar e declínio normal e outros 50% atingiram um normal desenvolvimento, mas têm declínio acelerado. (13)

A última análise da GBD veio confirmar o crescimento da mortalidade da DPOC no mundo, com alguma atenuação nos países ocidentais. (5)

Em Portugal o conhecimento do peso da DPOC tem sido baseado na avaliação da prevalência (analisada em detalhe mais adiante), e nos dados de morbilidade e mortalidade,

Em 2005 é publicado o Programa Nacional de Prevenção e Controlo da DPOC (14), que lançou as primeiras iniciativas no sentido de maior conhecimento da doença, as bases para uma rede de espirometria, programa de cessação tabágica e de tratamento da insuficiência respiratória, entre outros.

Em 2012 foi criado o Programa Nacional para as Doenças Respiratórias da DGS (15), que entre outras iniciativas conducentes a um aumento do diagnóstico de DPOC e criação de uma rede de espirometria, tem anualmente publicado um documento (Doenças Respiratórias em números), com uma análise da situação de toda a Patologia Respiratória, mas dedicando uma especial atenção à DPOC. (16)

Conhecemos melhor, desde 2012, o registo de doentes codificados com DPOC ao nível da Medicina Geral e Familiar em todo o país, a frequência da sua confirmação por

espirometria, o número de internamentos com a DPOC codificada como causa principal e secundária, número de reinternamentos e a evolução da mortalidade.

Nos últimos anos, uma maior sensibilização dos serviços de saúde tem resultado numa taxa de codificação de DPOC crescente, no maior registo da realização de espirometrias, e numa estabilização do número de internamentos e da mortalidade. Tem sido realçado que a maior utilização e acessibilidade da Ventilação Não Invasiva nos doentes com Insuficiência Respiratória tem resultado num menor recurso a internamento em unidades de cuidados intensivos e menor mortalidade.

Mantem-se o problema da codificação não só dos internamentos como da mortalidade. A DPOC surge mais frequentemente como causa secundária de internamento, e se utilizada a frequência de internamento por DPOC por causa primária e secundária os números são muito mais elevados.

O mesmo se passa com a codificação da mortalidade, dispersa por vários códigos, sendo frequente os doentes serem codificados em primeira instância por infeção respiratória (uma parte dos elevados números de pneumonias poderá estar neste contexto), causa cardiovascular ou paragem cardiorrespiratória por insuficiência respiratória grave.

No entanto, a análise da mortalidade por DPOC padronizada compara até favoravelmente com outros países europeus.

A análise dos últimos dados disponíveis (16) revela que o registo de DPOC nos cuidados primários duplicou desde 2011 para um valor de cerca de 120.000 doentes registados, com uma taxa de confirmação espirométrica codificada de cerca de 10%.

O número de internamentos tem-se mantido estável nos últimos anos (cerca de 8.500 a 9.000/ano) com uma mortalidade intra-hospitalar em queda ligeira para um último valor de 7.6%, verificando-se um menor recurso à ventilação invasiva por maior utilização da ventilação não-invasiva.

No entanto, a principal causa de mortalidade intra-hospitalar em Portugal é a doença respiratória, e como já referido, acreditamos que uma das causas principais será a DPOC (33% de DPOC codificada).



A taxa de internamento padronizada é inferior à da OCDE (71,6 vs. 198,4 por 100.000hab) e a taxa de mortalidade padronizada é inferior à maioria dos países europeus (18,1 vs. 22,7 em Espanha, por 100.000hab).

O peso da DPOC analisado apenas por estes elementos é seguramente muito inferior à realidade. Se acrescentarmos o impacto da morbilidade consequente aos DALYs, os custos da medicação respiratória e os relativos ao tratamento da insuficiência respiratória (oxigenoterapia e ventiloterapia) poderemos ter uma noção do que pode ser o peso da DPOC em Portugal.

Os DALY (disability adjusted life years) estimam a soma dos anos perdidos por mortalidade prematura com os anos perdidos com incapacidade ou mortalidade.

A DPOC era em 2005 a 8ª causa de DALYs no mundo, mas em 2013 já era a 5ª causa. (17)

Estes factos não serão de maior dimensão em Portugal do que noutros países de igual índice de desenvolvimento, uma vez que todas as variáveis descritas e todo o subdiagnóstico e subtratamento são transversais aos restantes países europeus.

O peso económico e social da DPOC é, pois, considerável. Com alguns dos dados referidos anteriormente é possível estimar que os custos com a DPOC na Europa representem 6% das despesas de saúde (18-19), apontando para mais de 400 milhões de euros em Portugal.

### **1-3 - DEFINIÇÃO e DIAGNÓSTICO de DPOC**

A DPOC tem sido definida como uma doença comum, prevenível e tratável, caracterizada por obstrução persistente das vias aéreas, habitualmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória crónica consequente à inalação de gases e partículas nocivas, de que o tabaco é o principal agente. As exacerbações e as comorbilidades contribuem para a gravidade individual da doença. (9)

O diagnóstico de DPOC é feito na presença de sintomas crónicos (dispneia, tosse e expectoração), exposição a factores de risco inalados de agentes agressivos, confirmado por espirometria.

A recente revisão do GOLD em 2017 (11) veio alterar a definição da DPOC para uma doença comum, prevenível e tratável, caracterizada por sintomas respiratórias persistentes e obstrução aérea consequente a alterações das vias aéreas e/ou alveolares geralmente causadas por exposição significativa a partículas e gases nocivos.

Esta nova definição apresenta diversas diferenças relativamente à anterior de 2011.

Existe agora uma ênfase muito importante na presença de sintomas persistentes, aspecto que tem sido um dos componentes principais na classificação multidimensional em grupos ABCD, e que está na base das recomendações das intervenções terapêuticas farmacológicas.

As causas da obstrução estão agora bem clarificadas nos seus dois componentes e desapareceu o seu carácter persistente ou de reversibilidade parcial existente anteriormente.

O carácter inflamatório também deixou de estar presente por forma a contrariar a utilização excessiva de corticóides inalados, demarcando-se das recomendações para a asma.

O carácter progressivo da DPOC também foi retirado uma vez que existe evidência crescente que uma parte significativa dos doentes não tem progressão da doença quando a definimos como declínio da função respiratória. (20)

#### **1-4 - DEFINIÇÃO de OBSTRUÇÃO**

A confirmação da DPOC, após suspeita clínica, é realizada pelo estudo da função respiratória por espirometria, dada a sua maior acessibilidade e reprodutibilidade na avaliação da obstrução.

A utilização da espirometria tem sido o método de eleição para comprovar a obstrução tanto na prática clínica como nos estudos epidemiológicos.

A definição de obstrução ou limitação do fluxo aéreo é feita através da presença de uma relação FEV1/FVC inferior a 70%, que persiste após broncodilatador, e a sua gravidade pelo valor percentual do FEV1 em relação ao previsto ou de referência. (18, 21-23)

A presença de obstrução definida pela relação fixa de FEV1/FVC inferior a 70%, tem a enorme vantagem de representar uma relação entre dois parâmetros individuais e por isso independente da escolha de valores de referência, que podem ser mais ou menos adequados para a população, tanto no contexto de actividade clínica, como em estudos epidemiológicos.

A utilização desta relação fixa tem sido muito discutida, nomeadamente no contexto de estudos de prevalência, em que se tem constatado que esta relação fixa subdiagnostica obstrução nos indivíduos de idade mais jovem e sobrediagnostica nas idades mais avançadas. (24-25)

A recente iniciativa GLI (Global Lung Initiative) veio apresentar novos valores de referência, contínuos desde a infância até à idade adulta avançada (3 aos 95 anos) numa só curva de referência. (26)

Esta iniciativa também propõe que, como alternativa à relação fixa, se utilize o limite inferior da normalidade (LLN- percentil 5%) de FEV1/FVC para definir obstrução.

De facto, a utilização do limite inferior de normalidade - percentil 5% (LLN) é importante de considerar, pois representa a fracção da população que estatisticamente se encontra no extremo inferior da normalidade.

Este limite inferior da normalidade constava já das equações de referência de 1993 (27), mas a sua utilização não foi frequente na prática clínica, tendo ressurgido o seu interesse com a iniciativa GLI.

O facto de resultar de estudos epidemiológicos e de depender de valores de referência, a sua utilização poderá não ser a mais adequada na prática clínica.

A definição de obstrução pelo LLN também não está validade para uso clínico, uma vez que a grande maioria dos estudos não a utilizam. (18)

Tem sido esta a posição defendida pelo GOLD e mais recentemente pela GBD de 2017. (5,18)

Os estudos epidemiológicos baseiam a identificação de casos de DPOC apenas pela espirometria, mas na prática clínica o diagnóstico de DPOC é feito pela confirmação espirométrica no contexto clínico de sintomas e exposição de risco.

Em termos de utilização clínica sabemos que outros parâmetros da função respiratória (volumes pulmonares, resistências das vias aéreas) podem ser efectuados para complementar e confirmar a obstrução, para além da relação fixa FEV1/FVC.

A prática médica habitual tem sido baseada em estudos que têm utilizado a relação fixa para definir a presença de obstrução, pelo que é indiscutível a sua utilidade na prática clínica.

### **1-5- PREVALÊNCIA da DPOC**

O estudo da prevalência da DPOC é fundamental para avaliar a dimensão da doença em cada país. Este conhecimento era muito deficiente até 2002 pois só estavam publicados 32 estudos válidos. (28)

Nesse ano, já tinham decorrido em Portugal dois estudos, mas por deficiências no seu desenho apenas mais tarde foram publicados.

Desde então, vários estudos de prevalência foram efectuados em diversos países, com valores muito dispares para populações com idêntica exposição a factores de risco (como a taxa de fumadores e ex-fumadores) e com metodologias não uniformes.

Este deficiente conhecimento da prevalência da DPOC no mundo levou à constituição da Iniciativa BOLD (29), que numa parceria com uma iniciativa similar efectuada na América Latina (projecto Platino) (30), lançou um programa de estudo da prevalência em vários países no mundo, com metodologias e equipamentos uniformes. (31)

Portugal participou nesta iniciativa em 2008.

Vários aspectos são de considerar quando analisamos os estudos de prevalência:

- o tipo de amostra da população a estudar, aleatorizada ou de conveniência;
- todos os estudos epidemiológicos têm utilizado a espirometria, pela sua facilidade de uso em locais diversos, e pela sua maior acessibilidade e reprodutibilidade.

Para a sua realização, vários equipamentos espirométricos têm sido usados, que cumprem requisitos técnicos adequados.

No entanto, tem sido detectado que nem todos os espirómetros apresentam o rigor e fiabilidade de medições a baixos volumes pulmonares, em que os débitos expiratórios são muito pequenos podendo não ser quantificados por determinados equipamentos, resultando numa diminuição do valor de FVC, e reduzindo os casos positivos de obstrução e as estimativas de prevalência.

- a definição operacional de obstrução por espirometria só veio a ser generalizada após a publicação do GOLD em 2001, em que se passou a utilizar a relação fixa FEV1/FVC inferior a 70% após broncodilatador. Muitos estudos anteriores utilizaram critérios sem broncodilatador ou utilizaram uma relação FEV1/FVC inferior a 88% do valor de referência.

- como recomendado pelo GOLD, e também em estudos epidemiológicos, um caso de DPOC só deve ser considerado se persistir obstrução após broncodilatação. Alguns estudos anteriores à recomendação GOLD foram efectuados sem dados após broncodilatador resultando em diferenças significativas.

- classicamente o broncodilatador usado é um  $\beta_2$  agonista (o salbutamol) na dose 200  $\mu\text{g}$ . Esta dose tem sido aumentada para 400  $\mu\text{g}$ , que é a actualmente recomendada pelo GOLD para confirmar persistência de obstrução. Alguns estudos têm sido feitos com recurso á associação de dois broncodilatadores,  $\beta_2$  agonista e anticolinérgico (salbutamol e ipratrópio) o que dificulta a comparação de estudos.

- por último, a mais recente sugestão da iniciativa GLI recomenda como critério de obstrução o percentil inferior de 5% (LLN- lower limit of normal) em alternativa à relação fixa FEV1/FVC inferior a 70%, após broncodilatador.

Esta sugestão não tem sido acolhida pelo GOLD fundamentalmente por duas razões.

A primeira razão é que o uso do LLN necessita de equações de referência ao passo que a relação fixa é intraindividual e dispensa essas equações.

A segunda razão reside no facto de que grande parte do nosso conhecimento da DPOC se baseia na definição de obstrução pela relação fixa, não se sabendo se esta diferente definição tem o mesmo valor clínico. (18)

Aliás, muito recentemente a GBD veio reforçar que a sua análise do peso da DPOC, morbilidade e mortalidade, se baseia na relação fixa. (5)

Como consequência de muitos dos aspectos referidos, as estimativas de prevalência apresentam valores muito diversos e de difícil comparação. (28)

A iniciativa BOLD teve a enorme vantagem de uniformizar os critérios de realização de estudos de prevalência a nível mundial, tanto na selecção da amostra populacional, na utilização de um só tipo de espirómetro, na definição de obstrução e no método de utilização do broncodilatador e da sua dose.

Estima-se que a prevalência global da DPOC, analisada pelo BOLD, seja de 7 a 10%, considerando apenas os casos moderados, graves e muito graves (FEV1 <80%). (31)

## **1-6 - DIAGNÓSTICO CLÍNICO e SINTOMAS**

O diagnóstico clínico de DPOC deve ser considerado na presença de sintomas persistentes de dispneia, tosse e expectoração crónica, história de exposição a factores de risco (em especial ao tabaco) e confirmação por espirometria.

Em geral, a tosse e expectoração são os sintomas iniciais na doença, muitas vezes precedendo a dispneia e o aparecimento de obstrução por espirometria. (32-33)

Os doentes habitualmente desvalorizam estes sintomas.

Os fumadores e ex-fumadores (a exposição ao tabaco é a principal causa de DPOC presente em 90% dos doentes) atribuem estas queixas ao tabaco sem terem a consciência que a sua presença indica patologia respiratória. (34)

Esta situação de presença de sintomas brônquicos sem alterações espirométricas já foi designada como estágio 0 – em risco de DPOC na 1ª versão GOLD em 2001, mas foi abandonado porque não existia evidência clara que os estádios 0 progredissem para estágio 1 na sua história natural (35). No entanto, este tema está de novo na actualidade (36).

Nem sempre a DPOC e a presença de obstrução cursam com sintomas brônquicos iniciais, sendo muitas vezes a dispneia o sintoma inicial. (34)

De facto, a dispneia é o sintoma principal na DPOC. Inicialmente apenas presente no exercício intenso, mas progressivamente desencadeada por intensidades menores de exercício, condicionando a autonomia do doente e a sua qualidade de vida. (37-38)

Mais tarde, a sua intensidade limita as actividades da vida diária e surge a baixos níveis e intensidades de exercício.

A dispneia é actualmente avaliada pela escala do mMRC em 5 graus (0 a 4), e considera-se que a sua presença é substancial quando maior que 2, o que significa que a dispneia surge não só com o andar em plano inclinado ou ao subir uma escada, mas também em terreno plano, limitando a capacidade de exercício, que o doente percepção como andar mais lento que os indivíduos da mesma idade. (39)

Numa fase inicial, esta desvalorização da dispneia pelos doentes, em que notam este sintoma ao subir escadas ou a caminhar em declives, leva a restringir estas actividades ou a encontrar alternativas (subir de elevador, deslocações de automóvel, etc.) o que atrasa o diagnóstico e conduz a um descondicionamento da actividade física, entrando numa espiral e círculo vicioso de menor exercício - menor capacidade física - menos exercício. (40)

Existem outros sintomas na DPOC, como a pieira e o aperto torácico (32-33), que embora mais frequentes na asma, podem também estar presentes na DPOC, como no caso de sobreposição de Asma e DPOC (41)

A presença de perda de peso e de emagrecimento, e de sintomas de ansiedade ou depressão também são comuns, em especial na DPOC avançada. (42)

Todos os sintomas referidos podem estar presentes num doente pelo que avaliação da gravidade da doença apenas pela dispneia poderá ser incompleta.

Como alternativa para a avaliação dos sintomas existe o CAT (COPD assesment test) que permite avaliar em 8 itens a presença e o impacto destes no estado de saúde do doente. (43)

Este teste é mais sensível às variações e agravamento da doença considerando-se que uma pontuação superior a 10 traduz um doente muito sintomático, sendo que para a classificação GOLD em grupos ABCD se considera uma equivalência de CAT de 10 similar a mMRC de 1 (44).

Tem havido estudos que sugerem que a equivalência de mMRC superior a 2 será com um CAT de valor 17 (45).

A utilização de mMRC ou CAT não é de todo equivalente, uma vez que o CAT superior a 10 classifica mais doentes em grupos B e D do que com o mMRC, o que significa que a proposta terapêutica poderá não ser a mesma. Por outro lado, no contexto da clínica geral também não será um teste tão acessível e efectivo como o mMRC.

Também a maioria dos estudos clínicos, embora avaliando os dois, habitualmente interpretam os resultados com base no mMRC.

O mMRC, embora mais estável ao longo do tempo, é menos sensível à variação com o efeito da medicação.

Mas num estudo recente, o mMRC foi identificado como melhor preditor da evolução da DPOC que o CAT (45)



A importância da avaliação da dispneia reside no facto de que é o sintoma que melhor traduz a hiperinsuflação estática e dinâmica, e a presença de enfisema. A hiperinsuflação será um dos principais marcadores da gravidade e preditor da evolução da DPOC. (46)

O estudo Eclipse veio demonstrar que existe um contínuo da presença e intensidade da dispneia, da limitação da capacidade de exercício e da perda de qualidade de vida que se vai acentuando com a progressão da gravidade da função respiratória (FEV1) mas não assumindo uma relação linear, pelo que não é possível prever para um determinado FEV1 qual o impacto sintomático. (47)

Com esta evidência, também suportada por estudos que colocam a dispneia como factor preditivo de mortalidade independente do FEV1 (48), parece evidente que uma classificação de gravidade da DPOC e consequente orientação terapêutica deve incluir não só a gravidade do FEV1 como a da dispneia.

Os sintomas são agora considerados como essenciais não só para o diagnóstico como para a classificação da doença e da sua gravidade, e respectivas propostas terapêuticas farmacológicas. (18)

No estudo Eclipse também ficou patente que a frequência e gravidade das exacerbações não apresentavam relação linear com a gravidade do FEV1. (47)

Sendo a presença de exacerbações um dos principais definidores de risco na DPOC, ao agravar sintomas e a progressão da doença, e condicionando um risco de mortalidade significativo, deve ser também um parâmetro a considerar na avaliação composta na DPOC (47)

## **1-7 - EXACERBAÇÕES**

As exacerbações da DPOC são eventos muito importantes na história natural da doença determinando agravamento do declínio da função respiratória, afectando a qualidade de vida e podendo resultar em risco acrescido de mortalidade. (49)

As mais graves resultam em internamento hospitalar, frequentemente em contexto de insuficiência respiratória e apresentam um risco de mortalidade elevada. (50)

São responsáveis por um componente considerável dos custos directos com a DPOC.

Não existe uma boa definição destes eventos havendo diversas propostas para a sua caracterização. (51) O facto de não existir um parâmetro ou biomarcador específico para utilizar na prática clínica, dificulta a sua identificação e não permite a sua divisão nos seus diversos tipos e gravidades.

A definição mais utilizada incorpora agravamento sintomático, intervenção farmacológica e contexto médico onde deve ser tratada. (52)

A última proposta do GOLD 2017, simplificada, diz que uma exacerbação de DPOC é definida por um agravamento dos sintomas respiratórios de que resulta um tratamento adicional. (18)

Considera que as exacerbações serão ligeiras se tratadas com broncodilatadores de alívio, moderadas se para além destes necessitarem de antibióticos e/ou corticóides sistémicos ou graves se necessitarem de recurso à urgência ou internamento hospitalar.

Uma das dificuldades em encontrar uma boa definição reside na heterogeneidade das exacerbações e das suas características clínicas, terapêuticas diferentes e respostas diversas ao tratamento.

Quatro tipos de exacerbações têm sido descritos, associados a bactérias, a vírus, a eosinófilos e pauci-inflamatórias. (53)

Estes diversos tipos têm indicações terapêuticas diferentes, manifestam-se por biomarcadores diferentes e têm características clínicas diferentes, mas a identificação na prática clínica diária, que não tem os mesmos recursos da investigação clínica, torna difícil a sua utilização.

Na prática clínica, e na maioria dos estudos, a definição operacional é de exacerbações cujo agravamento sintomático (aumento da dispneia, aumento do volume e purulência da expectoração são os critérios usuais) necessita de broncodilatadores de alívio (exacerbações ligeiras), de tratamento adicional com antibioterapia e/ou corticóides

(exacerbações moderadas) e as que necessitam de recurso à urgência ou internamento hospitalar são consideradas graves.

Desta forma a sua definição passa por um lado por dois aspectos diferentes: um relacionado com a medicação e outro com o local do tratamento, prova da dificuldade da sua definição.

Acresce que as exacerbações ligeiras (em que se recomenda aumento da dose da medicação de base ou uso de medicação de SOS) são bastante difíceis de identificar e quantificar, e mesmo em estudos clínicos com registo em diários apropriados, mantem-se essa dificuldade e subvalorização. (54)

A relevância das exacerbações na história natural da DPOC levou à identificação do fenótipo exacerbador frequente (mais de duas exacerbações moderadas ou um internamento hospitalar no ano anterior), que apresenta risco futuro elevado, e passou a ser incluído na avaliação multidimensional proposta pelo GOLD em 2011. (9)

A análise de Hurst do estudo Eclipse veio não só a identificar que a frequência de exacerbações é elevada em todos os graus da DPOC, com significativa taxa de internamentos em todos os grupos, como um número importante dos doentes apresentava exacerbações repetidas de 2 ou mais por ano, e que esta particularidade se mantinha relativamente estável ao longo de 3 anos subsequentes. (55)

Estes dados vieram a suportar a caracterização do fenótipo exacerbador como aquele de maior risco futuro.

## **1-8 - AVALIAÇÃO MULTIDIMENSIONAL**

Uma vez que a definição da gravidade da obstrução não acompanha a gravidade da doença definida pela dispneia e pela frequência das exacerbações, e estes dois parâmetros melhoram a estratificação da gravidade clínica da DPOC quando comparada com a definição apenas baseada na gravidade da função, o GOLD em 2011 propõe uma nova classificação em grupos ABCD. (9)

Esta classificação multidimensional em 4 grupos ABCD resulta da incorporação da dispneia e das exacerbações (mMRC maior que 2 é considerado muito sintomático, presença no ano anterior de mais de 2 exacerbações ou um internamento é considerado de alto risco) em conjunto com a gravidade da obstrução.

Os doentes passaram a ser definidos por estes grupos, e não só apenas pela função, para orientação e propostas terapêuticas.

A revisão GOLD 2017 passou a definir as orientações terapêuticas apenas com base nos sintomas e exacerbações, retirando a função pulmonar da classificação ABCD. (11)

Os objectivos principais de tratamento da DPOC são a redução dos sintomas, a redução do risco futuro e o tratamento das comorbilidades.

A redução dos sintomas contribui para um aumento da tolerância ao exercício e melhoria do estado de saúde.

A redução de risco, através da prevenção e redução das exacerbações, previne a progressão da doença e reduz a mortalidade.

O outro aspecto importante para a orientação do tratamento da DPOC é a presença frequente de comorbilidades, em especial as cardiovasculares.

O tratamento activo destas comorbilidades é fundamental para o controle da doença respiratória, mas não existe uma boa estratificação deste objectivo que seja conjugável com a classificação ABCD.

A proposta GOLD é que cada comorbilidade seja efectivamente tratada de acordo com as suas recomendações próprias por forma a reduzir o seu impacto na DPOC, não havendo evidência, particularmente na comorbilidade cardiovascular, de que os fármacos usados em cada uma das patologias possa interferir negativamente em cada uma de forma significativa. (11)

Outros índices compostos têm sido propostos, de que o índice BODE (BMI, Obstruction, Dyspnea, Exercise) é o mais conhecido e estudado. (56)

Tem uma capacidade prognóstica significativa, mas não é seguro que seja superior ao FEV1 ou à classificação GOLD nessa predição.

A sua utilização clínica, dependendo da realização de uma prova de marcha para avaliar o exercício, torna-se menos realizável no contexto clínico habitual pelo que têm sido propostos outros índices que não incluem o exercício como o BOD, o BODEx (com exacerbações) (57) e o ADO (Age, Dyspnea, Obstruction) (58). Todos eles não têm revelado superioridade na definição de melhores estratégias terapêuticas, na predição de risco futuro, ou na identificação de doentes de alto risco, pelo que a sua aplicação prática não se tem verificado.

## 1-9 - FENÓTIPOS

Os fenótipos clássicos da DPOC, *blue bloater* ou bronquítico e *pink puffer* ou enfisematoso (59), foram um pouco esquecidos nos últimos anos em virtude de o foco ter passado a ser a uniformização das características da DPOC (60), salientando os aspectos comuns de sintomas, exacerbações e a presença de obstrução, com vista a reduzir o subdiagnóstico e a facilitar um tratamento com bases comuns nos vários tipos de gravidade.

O facto de doentes com sintomas e gravidade de função similares poderem apresentar características clínicas diversas (como é o caso dos fenótipos clássicos) (56,59) e a identificação do fenótipo exacerbador (55), tem levado a um renovado interesse na identificação dos fenótipos na DPOC.

Os fenótipos são definidos como características observáveis resultantes do indivíduo (genes), do meio ambiente ou da interacção destes, e serão especialmente relevantes quando pelas suas particularidades vamos encontrar respostas terapêuticas específicas ou outcomes importantes (mortalidade). (61)

Ainda hoje os fenótipos que melhor se enquadram nos objectivos da sua identificação (outcomes, tratamento específico) são os dois fenótipos clássicos, bronquite crónica e enfisema, e o recentemente identificado fenótipo exacerbador. (55, 62-63)

De facto, o fenótipo exacerbador embora mais frequente com obstrução grave ou muito grave é independente dessa gravidade.

Este fenótipo tem uma frequência importante nos doentes com obstrução moderada, não só as exacerbações moderadas (cerca de 20% dos doentes no estudo Eclipse apresentavam essa característica) (55), como as graves com internamento hospitalar (57).

Este fenótipo constitui assim um importante parâmetro de avaliação e classificação do doente com DPOC, e passou a ser considerado na estratificação GOLD.

A função respiratória, quando grave, é de alguma forma preditora dessa frequência de exacerbações, mas falta-lhe precisão suficiente, sendo que o melhor preditor de exacerbações é a história da sua frequência no ano anterior (55)

Para além dos referidos, diversos fenótipos têm sido propostos, mas não sendo consensual a sua utilidade clínica, não têm sido incluídos na caracterização dos doentes com DPOC.

A excepção é a sobreposição de Asma e DPOC. (41,64)

A existência de doentes com história de asma prévia e que após vários anos de exposição tabágica apresentam obstrução não reversível levou à proposta de identificação do ACO (Asthma COPD Overlap) e resultou mesmo num documento conjunto do GOLD e do GINA. (65)

Este fenótipo ou entidade clínica autónoma no contexto das doenças obstrutivas tem ainda uma definição complexa e cujas características não estão bem definidas.

Não é consensual se o ACO deve ser considerado como uma entidade autónoma ou se é uma asma agravada pela exposição ao tabaco, ou um fenótipo da DPOC com hiperreatividade e eosinofilia. (66)

De qualquer forma, dadas as suas características clínicas é proposta uma terapêutica particular sendo indicação para na DPOC se utilizar, para além dos broncodilatadores, tratamento com corticóides inalados.

O enfisema, com e sem característica de exacerbador tem sido também proposto, mas não tem por enquanto uma proposta específica de tratamento farmacológico, para além da opção de cirurgia de redução de volume quando apresenta características particulares.

Já o fenótipo bronquítico pode ter uma abordagem farmacológica específica com a demonstração da eficácia dos inibidores das fosfodiesterases nestes casos.

Outro fenótipo ou a sobreposição de DPOC com bronquiectasias tem motivado interesse especial, uma vez que constitui um grupo de doentes com exacerbações frequentes, com um papel significativo da colonização brônquica, e frequentes e repetidas reinfecções. A presença bacteriana significativa nestes doentes tem levado à investigação de terapêutica antibiótica regular preventiva.

As recomendações da SEPAR são aquelas que melhor têm tentado integrar os diversos fenótipos mais consensuais nas suas propostas terapêuticas específicas para cada um deles. (67)

Embora não explicitamente, o GOLD 2017 ao subclassificar doentes em mais sintomáticos (grupo B) e mais exacerbadores e sintomáticos (grupo D) veio propor tratamento diferenciado para dois subtipos: o enfisematoso não exacerbador e os exacerbadores bronquíticos e enfisematosos com propostas terapêuticas próprias. (11)

Esta classificação também inclui a recomendação de tratamento com corticóides inalados para os doentes com sobreposição Asma e DPOC. (11)

Um estudo recente, sobre a frequência dos diversos fenótipos nos doentes seguidos pela MGF e Pneumologia em Espanha, revelou que 47,5% são não exacerbadores, 29,1% são exacerbadores com bronquite crónica, 17% exacerbadores com enfisema e 6,5% ACO. (68)

A nova recomendação SEPAR 2017 veio subdividir os doentes em baixo e alto risco, propondo tratamento orientado por fenótipos apenas nos de alto risco, definidos por

gravidade da função respiratória, gravidade da dispneia e presença de exacerbações, adoptando os cut-offs do GOLD 2011. (69)

## **1-10 - RECOMENDAÇÕES na DPOC**

A iniciativa GOLD não considera o seu documento global de recomendação e estratégia para o diagnóstico e tratamento da DPOC, como uma verdadeira guideline clínica pela razão principal que não pode ser aplicado na sua totalidade em países e regiões com diferentes níveis de desenvolvimento, sistemas de saúde e acesso a recursos diagnósticos e terapêuticos diferentes.

Tem sido, no entanto, o guia de referência para a aplicação nacional de recomendações que seguem o modelo inspirador do documento, mas por vezes com especificidades próprias em certos países.

O GOLD recomendava a definição de estadiamento (e gravidade) apenas pelo FEV1 até 2011. (18)

Mas uma vez que o FEV1 não reflecte toda a complexidade clínica individual nem acompanha a gravidade da dispneia, da limitação do exercício nem da qualidade de vida e não previa a importância das exacerbações, o GOLD de 2011 modificou a sua recomendação para uma classificação baseada numa avaliação multicomponente. (9)

De facto, as exacerbações são eventos muito importantes na progressão da doença, que embora mais frequentes na obstrução grave, não tem uma relação linear com o FEV1, vindo a ser considerado um fenótipo de gravidade e risco elevado.

Em 2011 o GOLD propõe que a avaliação e classificação da doença sejam feitas por uma avaliação combinada da função respiratória, dos sintomas e do seu impacto (medidos pelo mMRC ou pelo CAT) e pela existência de exacerbações frequentes (maior que 2 no último ano).

A maioria das recomendações dos diversos países europeus seguiram estes critérios propostos pelo GOLD, mas alguns mantiveram a estratificação da gravidade definida



apenas pelo FEV1 para orientar a terapêutica, apenas considerando opções específicas para os doentes com exacerbações frequentes.

A revisão GOLD de 2017 retirou a função respiratória da definição dos grupos ABCD, passando a recomendar a orientação do tratamento farmacológico pelos critérios clínicos de sintomas e exacerbações. (11)

A justificação para esta modificação tem por base o facto de a função respiratória não ser um bom parâmetro para definir a intensidade do tratamento a nível individual e porque existem muitas situações clínicas em que a função não está acessível (sub- utilização da espirometria, consultas urgentes ou idas à urgência).

Considera que são os sintomas e as exacerbações os grandes objectivos do tratamento pelo que serão estes a definir a base e o escalonamento terapêutico, assim como a avaliação da resposta ao tratamento.

Esta nova base de orientação do tratamento irá assim mais de encontro às características clínicas individuais aproximando estas recomendações de uma medicina mais personalizada.

Sabemos que a classificação GOLD de 2011 não tem maior capacidade preditiva da mortalidade do que o FEV1 isoladamente (70), mas por enquanto não sabemos se a nova classificação orientadora da terapêutica nos trará alguma melhoria preditiva, em especial nos doentes de maior risco de mortalidade.

Um aspecto importante a considerar, e a melhorar, nas recomendações seria uma orientação especial para o risco de internamento e mortalidade.

Dado que estes dois *outcomes* da doença são responsáveis pela parte mais significativa para o peso (*burden*) da DPOC, justifica-se a sua análise mais detalhada.

## 1-11 - PREDITORES DE RISCO

Os dois principais *outcomes* na DPOC são as exacerbações, em especial as que pela sua gravidade e risco futuro condicionam internamento, e a mortalidade.

Para a predição de risco de exacerbações futuras, embora os doentes com FEV1 inferior a 50% apresentem um risco aumentado de exacerbações futuras, o FEV1 não tem a precisão ideal para essa predição, como ficou demonstrado no estudo Eclipse (47).

Outra publicação analisou a frequência de exacerbações, tendo identificado um fenótipo de exacerbador frequente (mais de duas exacerbações por ano), com relativa estabilidade no seguimento e cuja melhor predição era a frequência e gravidade das exacerbações no ano anterior. (55)

O GOLD incorporou em 2011 os parâmetros FEV1, dispneia e exacerbações para classificar os doentes em 4 grupos ABCD, passando do FEV1 isolado como base para a instituição da terapêutica, para considerar a maior ou menor gravidade sintomática e maior ou menor risco de exacerbações na base da recomendação terapêutica farmacológica.

A análise da mortalidade nos grupos ABCD de 2011 mostrou claramente que os doentes mais sintomáticos (grupo B) e mais sintomáticos e exacerbadores (grupo D) são os de maior risco. (70)

A evidência de que estas características serão particularmente relevantes nestes doentes mais graves (Grupo D- mais sintomático, mais exacerbador e eventualmente com obstrução mais grave) e que têm maior risco de morbilidade e mortalidade, conduziu à proposta específica de um tratamento individualizado para estes doentes de alto risco. (11)

Celli propõe que os preditores deste alto risco (para utilizar nomeadamente em estudos clínicos) serão a função pulmonar grave, FEV1 menor que 50%, frequência e gravidade de

exacerbações, internamentos, presença de insuficiência respiratória e não cumprimento da medicação (71) e que estes poderão ser úteis para guiar um melhor tratamento da DPOC.

Esta linha de pensamento foi adoptada na recente revisão da SEPAR, propondo tratamento específico por fenótipos nos doentes de maior risco. (69)

Medidas de *outcomes* clínicos e reportadas pelos doentes (*patient reported outcomes-PRO*) têm sido reconhecidas como importantes e aplicadas na avaliação clínica global dos doentes, para além do FEV1. Estas medidas incluem a dispneia, capacidade de exercício, actividade física, exacerbações, estado de saúde e qualidade de vida e são determinantes de risco de mortalidade. Vários destes indicadores têm sido propostos para constituir índices multicomponentes.

A utilização de índices multidimensionais, de que o BODE (56) é o que tem sido mais utilizado, pode ser mais uma forma para a predição de mortalidade futura.

Outros índices têm sido propostos, uns derivados do BODE, BODEx em que o exercício é substituído pelas exacerbações, ou o ADO. (56-58). Nenhum destes índices mostrou mais capacidade em classificar e avaliar a gravidade da DPOC com implicações no tratamento e prognóstico do que o GOLD 2011.

A importância do doente de alto risco tem sido reforçada, dado o risco futuro acrescido de mortalidade, com base no FEV1 inferior a 50%, dispneia maior que 2, mais de duas exacerbações moderadas ou 1 internamento.

Para além do grupo D, aquele que apresenta maior risco de mortalidade é constituído pelos doentes grupo B, mais sintomáticos, sem exacerbações frequentes e ainda com função respiratória moderada. (70)

Nestes, a dispneia é factor de risco de mortalidade independente do FEV1, como foi salientado por Nishimura (48,72).

A redução da hiperinsuflação e dos volumes pulmonares por cirurgia de redução de volume (NETT) num subgrupo de doentes com enfisema pulmonar, ao reduzir a mortalidade, reforça a importância da dispneia no risco futuro. (73)

A função pulmonar, para além do FEV1, não tem sido considerada na caracterização dos doentes com mais dispneia, embora se saiba que a hiperinsuflação estática e dinâmica são críticas na vida do doente e preditoras de mortalidade (IC/TLC menor que 25%) podendo ter interesse para complementar a avaliação multidimensional. (74)

O estudo funcional respiratório, para além do FEV1, não tem assim feito parte das propostas orientadoras de classificação, avaliação de risco e de mortalidade. (75)

Embora saibamos que a hiperinsuflação dinâmica, agravando as condições dos volumes pulmonares em repouso (hiperinsuflação estática), está na base da dispneia, do descondicionamento ao exercício, da perda da capacidade de exercício, e provavelmente ainda será factor de risco para exacerbações, seria um parâmetro a considerar nos vários graus de gravidade ou em especial nos mais graves. (76)

No estudo dos volumes pulmonares, a relação IC/TLC poderá ser um bom parâmetro para ajudar a classificar o doente de risco, independentemente do seu valor de FEV1.

O estudo de Casanova em 2005 revelou que este índice quando inferior a 25% é preditor de risco elevado de mortalidade. (74)

Não temos conhecimento de algum estudo que o tenha utilizado como marcador preditivo global de exacerbações, de internamentos e de mortalidade, mas apenas no enfisema como preditor de mortalidade. (77)

No entanto poderia ser um indicador preditivo de risco nos doentes com DPOC, nomeadamente nos de alto risco.

Outros preditores de risco conhecidos como o estudo da difusão, a PM6M, a dessaturação no exercício, a presença de insuficiência respiratória, e o papel muito importante da presença de comorbilidades, em especial cardiovasculares, também não têm sido incorporados numa avaliação multicomponente do doente de alto risco. (78)

O GOLD 2017, de certa forma, propõe o grupo D como o dos doentes de alto risco: dispneia significativa não adequadamente controlada, exacerbações frequentes, presença de factores modificadores da resposta terapêutica e da gravidade clínica (presença de sobreposição de asma e DPOC, presença de bronquiectasias e colonização brônquica, ou o doente com sintomas persistentes de bronquite crónica) e não controlados com tratamento farmacológico triplo. (11)

Esta definição de grupo D, não só caracteriza o grupo de maior risco, como introduz algumas características fenotípicas neste grupo que têm propostas de tratamento específicas.

As recentes guidelines SEPAR, vão no mesmo sentido ao dividir os doentes em baixo risco e alto risco, sendo que nestes os subdividiu em fenótipos. (69)

Ainda está por demonstrar se a recente modificação pelo GOLD em 2017, em que a base da orientação terapêutica passou a depender apenas dos aspectos clínicos dispneia e exacerbações, não usando o FEV1 nessa orientação, mantém a mesma capacidade preditiva que a classificação de 2011.

De qualquer forma, o novo GOLD 2017 passou a incluir em cada grupo um pequeno algoritmo de escalamento terapêutico, que pode ser útil na prática clínica, por se aproximar do conceito actual de terapêutica personalizada.

A questão da progressão da doença e como melhor a definir está em aberto. (79)

Se é certo que a progressão da gravidade da obstrução tem sido o critério habitual para a definir (80), também é certo que o impacto clínico da dispneia muito dependente da hiperinsuflação, a frequência e gravidade das exacerbações, a presença e gravidade das comorbilidades, em especial cardiovasculares, e os internamentos serão parâmetros a considerar e revelam progressão da doença, uma vez que são preditores de risco muito elevado de mortalidade a curto e médio prazo. (78)

Os factores de risco de mortalidade intra-hospitalar ou futura, quais os que levam ao reinternamento, e ainda quais os parâmetros clínicos no internamento que poderão ser preditores futuros de reinternamento ou mortalidade são aspectos de grande importância para podermos reduzir a mortalidade da DPOC. (81)

Em suma, parece ser positiva esta nova abordagem da DPOC identificando quais os doentes de maior risco para os *outcomes* mais graves, que habitualmente são as exacerbações graves com internamento e as características associadas a maior mortalidade.

## 1-12 - MORTALIDADE

São conhecidos vários parâmetros que têm um elevado valor preditivo de mortalidade: o FEV1 (70), o índice de massa corporal (BMI) (82), a dispneia (48) a capacidade de exercício (83) e as exacerbações (55).

O estudo de Soler-Cataluna demonstrando que as exacerbações graves (internamentos) são um dos melhores preditores de mortalidade na DPOC. (50) tem vindo a ser confirmado em análises subsequentes e integra o risco mais elevado na classificação GOLD.

A redução de risco futuro, com a redução de exacerbações graves e dos factores de mortalidade, constitui um dos objectivos principais no tratamento da DPOC.

As diversas recomendações, e nomeadamente o GOLD, têm este objectivo como um aspecto principal ao apresentarem indicadores para a classificação de doentes de maior risco.

O FEV1 tem sido consistentemente um dos principais preditores de risco de mortalidade. Mas como tem uma fraca relação com a intensidade da dispneia e com a predição de exacerbações, em especial nos estádios moderados, necessita de outros parâmetros complementares.

A recomendação GOLD 2011 teve como objectivo definir doentes de risco incorporando a dispneia e as exacerbações para além do FEV1 na definição dos grupos ABCD.

No entanto, esta nova classificação não parece ter melhorado a capacidade preditiva de outcomes graves comparativamente ao FEV1 (70, 84-86).

A procura de índices compostos que melhorassem a capacidade preditiva do FEV1 isolado levou ao desenvolvimento do índice BODE. Tanto o BMI, como a dispneia, como a capacidade de exercício são isoladamente preditores de mortalidade pelo que o índice BODE que os agrupou revelou-se como um bom preditor, embora não incluía as exacerbações. (56)

No entanto, estudos subsequentes não vieram a confirmar ter melhor capacidade preditiva que o FEV1 na detecção da progressão da DPOC. (87)

A função respiratória tem sido utilizada apenas na sua componente espirometria e nos casos mais graves na identificação da presença de insuficiência respiratória.

Embora se saiba que a hiperinsuflação estática e dinâmica é o mecanismo fisiopatológico subjacente não só da intensidade da dispneia como da capacidade de exercício, a determinação dos volumes pulmonares não tem sido considerada em nenhum modelo preditivo.

A relação IC/TLC inferior a 25% é um poderoso factor preditor de mortalidade (74, 77) mas não tem havido recomendação para a sua utilização na prática clínica.

A identificação do doente de alto risco parece ser uma boa estratégia para identificar os doentes que constituem o grupo de maior peso na DPOC.

No GOLD 2011, o grupo D é o grupo de maior risco de exacerbações futuras, internamentos e mortalidade. Não sabemos se a nova definição ABCD 2017 mantém esta predictibilidade, mas o seu algoritmo farmacológico mais complexo e orientado para os doentes com fenótipos graves ou com associação de outras patologias parece querer identificar esse grupo de maior risco.

Na mesma linha, a recente revisão das guidelines de Espanha (69) propõe a definição de 2 grupos com diferentes intensidades de avaliação diagnóstica (incluindo a medição de

volumes pulmonares nos de alto risco) e de tratamento: os de baixo risco e os de alto risco.

Para a definição de risco é considerado FEV1 menor que 50%, dispneia maior que 2 e exacerbações mais de 2 ou 1 internamento, isto é, com cut-off similares aos propostos pelo GOLD em 2011.

Propõe agora, e apenas para os doentes de alto risco, a consideração de características fenotípicas para orientar o tratamento, vindo a convergir com a recomendação GOLD em especial com o grupo D.

A procura dos melhores parâmetros preditores de gravidade, progressão da doença, internamentos e mortalidade, aspectos da maior importância para o peso da DPOC, e possíveis de utilizar na prática clínica, continua a ser um dos principais incentivos para a investigação na DPOC e traduz a preocupação da comunidade científica para um melhor tratamento desta doença.



## **CAPÍTULO 2**

### **OBJECTIVOS**



## **CAPÍTULO 2**

### **OBJECTIVOS**

#### **OBJECTIVOS GERAIS**

A DPOC é uma doença complexa e heterogénea, com extensa investigação realizada e significativos avanços no seu conhecimento, mas ainda com múltiplas áreas por esclarecer.

No decurso da realização desta tese, foram efectuados estudos com o objectivo de contribuir para uma melhor abordagem clínica que permita reduzir o peso da doença, da sua morbilidade e mortalidade, em que a avaliação multidimensional assume papel de relevo.

São objectivos gerais desta tese:

- 1 - Conhecer a epidemiologia e as características clínicas dos doentes com DPOC, em Portugal;
- 2 - Identificar factores preditivos de morbilidade e mortalidade, na DPOC;
- 3 - Analisar as recomendações para o tratamento da DPOC e aspectos a aperfeiçoar.

#### **OBJECTIVOS ESPECÍFICOS**

Na realização desta tese foram realizados vários estudos com os seguintes objectivos específicos:

- 1 - Investigar a prevalência da DPOC em Portugal (Estudos 1 e 2)
- 2 - Caracterizar clínica e fenotipicamente os doentes com DPOC, em Portugal (Estudos 3, 4 e 5)
- 3 - Identificar factores preditivos de morbilidade e mortalidade (Estudo 6)
- 4 - Efectuar análise crítica das diversas recomendações internacionais (Estudo 7).

Para cada objectivo específico (e respectivos grupos de estudos) foram consideradas as seguintes hipóteses e linhas de investigação:

### **1 – ESTUDOS de PREVALÊNCIA (Estudos 1 e 2)**

A prevalência da DPOC em Portugal tem sido avaliada em diversos estudos temporalmente diferentes e com metodologias e critérios diversos.

Qual a estimativa mais real da prevalência da DPOC em Portugal?

As diferenças de prevalência entre os diversos estudos resultam de diferenças metodológicas ou correspondem a um aumento da prevalência?

### **2- ESTUDOS de CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS e FENÓTIPOS (Estudos 3, 4, e 5)**

O conhecimento das características clínicas dos doentes com DPOC em Portugal é importante para que a aplicação de recomendações possa ser melhorada.

Quais os sintomas mais importantes presentes no diagnóstico e com maior impacto na qualidade de vida dos doentes? Quais as comorbilidades mais frequentes?

Não conhecendo a realidade da frequência de diversas características clínicas que possam individualizar subgrupos ou fenótipos da DPOC entre nós, será que estudos de painel de consenso na DPOC podem ser úteis para propor estratégias terapêuticas mais próximas da uma medicina mais dirigida e personalizada?

### **3- ESTUDO de FACTORES PREDITIVOS de EXACERBAÇÕES, INTERNAMENTOS e MORTALIDADE (Estudo 6)**

O peso da DPOC no mundo é enorme, constituindo uma das principais causas de morbilidade e mortalidade. A identificação dos principais factores que conduzem aos internamentos e mortalidade é, neste contexto, de extrema importância.

Será possível encontrar parâmetros da função pulmonar (volumes pulmonares), para além do valor conhecido da espirometria (FEV1), com valor preditivo para risco acrescido de exacerbações, internamentos e mortalidade, e que possam complementar a avaliação combinada do doente na prática clínica no doente em situação estável?

#### **4- ESTUDO de RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS na DPOC (Estudo 7)**

A recomendação GOLD, que se assume não ser uma verdadeira guideline por ser utilizada em contextos muito diversos no mundo, tem sido a orientação mais seguida nos vários países.

Será que esta orientação é seguida nos vários países europeus, e em Portugal, ou persistem diferenças nas bases de definição da gravidade, classificação fenotípica e bases para a instituição de diferentes classes terapêuticas?

As recomendações deverão ter uma melhor definição clínica e de factores de gravidade para orientar e propor um tratamento específico?



## **CAPÍTULO 3**

### **METODOLOGIAS**





## CAPÍTULO 3

### METODOLOGIAS

Foram objectivos dos estudos efectuados no âmbito desta tese, conhecer a epidemiologia e as características clínicas dos doentes com DPOC em Portugal, quais os factores preditivos de morbilidade e mortalidade e analisar as recomendações internacionais para o tratamento da DPOC e de que forma podem ser melhoradas.

A metodologia utilizada é aqui descrita de forma sumária e mais detalhadamente em cada um dos estudos.

#### ESTUDO 1

Revisão de dois estudos epidemiológicos efectuados em 1995-1997 (Pneumobil) e 2001-2002 (estudo de prevalência de 2002), com objectivo de publicação (não publicados previamente).

No primeiro, foram incluídos 9.061 indivíduos, maiores de 40 anos, que de forma não aleatória e realizada em locais públicos, responderam a questionário baseado no *ATS Respiratory Questionnaire* e efectuaram espirometria com Masterscreen Jaeger. O critério de obstrução foi de persistência de FEV1/FVC <70% após broncodilatador (200 µg de salbutamol). Os casos suspeitos ou positivos de asma pelo questionário foram excluídos.

No segundo, foram incluídos 1.475 indivíduos, entre 35 e 69 anos, aleatoriamente seleccionados por contacto telefónico, em todos os distritos do continente, que aceitaram deslocar-se a um local próximo para responder ao questionário (similar ao anterior) e efectuar espirometria com Vitalograph Alfa III. Não foi efectuada broncodilatação por ausência de médico na altura do teste que seria necessário para aprovação da Comissão de Ética. Os doentes suspeitos ou positivos de asma foram excluídos pelo questionário. O critério de obstrução foi de FEV1/FVC <70% pré broncodilatador.

Em ambos os estudos a gravidade foi definida pelos graus GOLD (1 a 4).

## **ESTUDO 2**

Estudo epidemiológico, aleatorizado por contacto telefónico em 12 freguesias de Lisboa e da Grande Lisboa, seguindo o protocolo aplicado pelo BOLD a nível mundial.

Foram incluídos 710 indivíduos, maiores de 40 anos, que responderam ao questionário BOLD e efectuaram espirometria com NDD EasyOne. O critério de obstrução foi de persistência de FEV1/FVC <70% após broncodilatador (200 µg de salbutamol). Os casos suspeitos de asma também foram excluídos pelo questionário. A gravidade foi definida pelos graus GOLD (1 a 4).

## **ESTUDO 3**

Estudo prospectivo, aleatorizado, multicêntrico em 31 Serviços de Pneumologia, com dois braços e dupla ocultação, com o objectivo de avaliar se sob efeito do tiotrópio a função pulmonar era afectada pelo tabagismo (Estudo SAFE).

Este estudo analisou, nos 298 doentes incluídos, os sintomas principais na altura do diagnóstico de DPOC, o tempo decorrido desde o diagnóstico, a carga tabágica, quais os sintomas mais importantes presentes à data de inclusão no estudo e quais as principais comorbilidades. Os doentes incluídos tinham FEV1 <70%.

Foram excluídos doentes com mais de 3 exacerbações no ano anterior ou com exacerbação recente nas 6 semanas prévias à inclusão.

## **ESTUDO 4**

Estudo efectuado por um painel de Pneumologistas com vista a definir quais os principais e mais frequentes fenótipos entre nós, definição de uma proposta terapêutica individualizada para cada um e de que forma as comorbilidades podem influenciar esse tratamento.

Após uma revisão da literatura, e conjugado com a experiência pessoal de cada um, foi efectuado um consenso sobre quais os fenótipos clínicos mais relevantes. As comorbilidades principais foram analisadas e de que forma podem influenciar o tratamento. Foram definidos 6 fenótipos para os quais foi sugerida qual a investigação complementar a efectuar para melhorar a sua identificação e qual o tratamento farmacológico mais consensual.

**ESTUDO 5**

Estudo realizado por painel de Pneumologistas, Alergologistas e de Medicina Familiar, dedicado a obter um consenso sobre a síndrome de sobreposição Asma e DPOC (ACO).

Foi efectuada uma revisão da literatura, e considerando a experiência pessoal de cada um dos intervenientes, foi obtido um consenso sobre os critérios clínicos e funcionais com vista a uma definição e a uma proposta terapêutica.

Foi proposta a referência destes doentes para seguimento e tratamento pelas especialidades hospitalares.

**ESTUDO 6**

Estudo retrospectivo de uma amostra de 98 doentes, seguidos em consulta no Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Marta, consecutivamente recrutados em Janeiro e Fevereiro de 2012 em situação estável. As suas características clínicas basais incluíram o mMRC, exacerbações no ano anterior e a função pulmonar incluindo espirometria e pletismografia. Ao fim de 5 anos foram registadas as exacerbações, internamentos e mortalidade e analisados quais os factores predictores de exacerbações cumulativas a 5 anos e o risco combinado de internamento e mortalidade cumulativa ao fim dos 5 anos.

**ESTUDO 7**

As recomendações nacionais para o diagnóstico e terapêutica da DPOC em vários países europeus foram analisadas por representantes de cada país. Portugal participou com a sua NOC.

Foram comparados e analisados os critérios de diagnóstico, a determinação da gravidade e risco futuro (em especial exacerbações), definição dos objectivos de tratamento, e em detalhe, quais as indicações para cada uma das classes farmacológicas e suas combinações. Foram também analisados quais os tratamentos que se orientavam pelos diferentes fenótipos da DPOC.



---

## **CAPÍTULO 4**

### **ESTUDOS 1 a 7**



## ESTUDO 1

J. Cardoso, J.R. Ferreira, J. Almeida, J.M. Santos, F. Rodrigues, M.J. Matos e M. Gaspar. - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica em PORTUGAL: estudo Pneumobil (1995) e estudo de prevalência 2002 revisitados. Rev Port Pneumol 2013;19 (3):88-95.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rppneu.2012.11.005>

(O autor participou na concepção, execução, interpretação dos resultados e redação do estudo)





Rev Port Pneumol. 2013;19(3):88–95



revista portuguesa de  
**PNEUMOLOGIA**  
portuguese journal of pulmonology

[www.revportpneumol.org](http://www.revportpneumol.org)


## ARTIGO ORIGINAL

## Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica em Portugal: estudo Pneumobil (1995) e estudo de prevalência de 2002 revisitados

J. Cardoso<sup>a,\*</sup>, J.R. Ferreira<sup>b</sup>, J. Almeida<sup>c</sup>, J.M. Santos<sup>d</sup>, F. Rodrigues<sup>e</sup>,  
M.J. Matos<sup>f</sup> e M. Gaspar<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Pneumologia, Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E., Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Pneumologia, Laboratório de Função Pulmonar, Hospital das Forças Armadas, Lisboa, Portugal

<sup>c</sup> Serviço de Pneumologia, Hospital de São João, Porto, Portugal

<sup>d</sup> Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>e</sup> Serviço de Pneumologia II, Centro de Estudos Doenças Crónicas, Hospital Pulido Valente, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, E.P.E., Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>f</sup> Serviço de Pneumologia, Hospitais Universitários de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>g</sup> Departamento de Medicina, Boehringer Ingelheim Lda., Lisboa, Portugal

Recebido a 18 de janeiro de 2012; aceite a 7 de novembro de 2012

Disponível na Internet a 30 de abril de 2013

## PALAVRAS-CHAVE

Doença pulmonar obstrutiva crónica;  
Prevalência da doença pulmonar obstrutiva crónica;  
Pneumobil;  
Obstrução das vias aéreas;  
Portugal

## Resumo

**Introdução:** A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) tem sido, ao longo dos anos, uma importante causa de morbilidade e mortalidade no mundo. Em 1995, a implementação de um rastreio da função respiratória pareceu a forma mais adequada para alertar para os sintomas respiratórios negligenciados e sensibilizar para os rastreios espirométricos. Em 2002, foram criadas novas normas consensuais de diagnóstico e o reconhecimento de que a prevalência da DPOC depende dos critérios de definição de obstrução das vias aéreas. O objetivo deste estudo foi visitar estes 2 estudos e publicar alguns dos resultados e respetivas metodologias.

**Métodos:** Dos 12 684 indivíduos que constavam da base de dados do Pneumobil, apenas os indivíduos com 40 e mais anos ( $n = 9061$ ) foram considerados para esta análise. No estudo de 2002 foi incluída uma amostra aleatorizada e representativa de 1384 indivíduos, com idades entre os 35 e os 69 anos.

**Resultados:** A prevalência da DPOC foi de 8,96% no estudo Pneumobil e de 5,34% no estudo de 2002. Em ambos os estudos, a presença da DPOC foi superior no sexo masculino, tendo-se verificado uma associação positiva entre a presença da DPOC e os grupos etários mais velhos. Nos fumadores e ex-fumadores encontrou-se maior proporção de casos com DPOC.

**Conclusões:** A prevalência em Portugal é mais baixa do que noutros países europeus, o que pode estar relacionado com uma menor prevalência de tabagismo. De um modo geral, os fatores de risco mais importantes que mostraram a associação com a DPOC foram a idade maior do que 60

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [joao.cardoso@chlc.min-saude.pt](mailto:joao.cardoso@chlc.min-saude.pt) (J. Cardoso).

## KEYWORDS

Chronic obstructive pulmonary disease;  
Chronic obstructive pulmonary disease prevalence;  
Pneumobil;  
Airway obstruction;  
Portugal

anos, o sexo masculino e a exposição tabágica. Todos os aspetos e as limitações que se referem a diferentes critérios de definição e a metodologias de recrutamento realçam a necessidade de métodos padronizados para determinar a prevalência da DPOC e os fatores de risco associados, cujos resultados possam ser comparados entre países, como acontece no projeto BOLD.  
© 2012 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

## Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Portugal: Pneumobil (1995) and 2002 prevalence studies revisited

### Abstract

**Background:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) has been a leading cause of morbidity and mortality worldwide, over the years. In 1995, the implementation of a respiratory function survey seemed to be an adequate way to draw attention to neglected respiratory symptoms and increase the awareness of spirometry surveys. By 2002 there were new consensual guidelines in place and the awareness that prevalence of COPD depended on the criteria used for airway obstruction definition. The purpose of this study is to revisit the two studies and to turn public some of the data and respective methodologies.

**Methods:** From Pneumobil study database of 12,684 subjects, only the individuals with 40+ years old ( $n=9.061$ ) were selected. The 2002 study included a randomized representative sample of 1,384 individuals with 35-69 years old.

**Results:** The prevalence of COPD was 8.96% in Pneumobil and 5.34% in the 2002 study. In both studies, presence of COPD was greater in males and there was a positive association between presence of COPD and older age groups. Smokers and ex-smokers showed a higher proportion of cases of COPD.

**Conclusions:** Prevalence in Portugal is lower than in other European countries. This may be related to lower smokers' prevalence. Globally, the most important risk factors associated with COPD were age over 60 years, male gender and smoking exposure. All aspects and limitations regarding different recruitment methodologies and different criteria for defining COPD cases highlight the need of a standardized method to evaluate COPD prevalence and associated risks factors, whose results can be compared across countries, as it is the case of BOLD project.  
© 2012 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é uma crescente causa de morbilidade e mortalidade no mundo<sup>1,2</sup>, em que Portugal não é exceção<sup>3</sup>.

Em 1990, a DPOC foi a sexta causa de morte no mundo, encontrando-se em 12.º lugar no ranking de *disability-adjusted life years* ([DALY] anos de vida ajustados à incapacidade)<sup>4,5</sup>. As estimativas apontam para que esteja em 5.º no ano 2020, podendo ser nessa altura a terceira causa de morte<sup>5-7</sup>. Esta situação levou ao desenvolvimento da Iniciativa Global para a DPOC (*Global Initiative for COPD* [GOLD])<sup>7</sup>, cujo objetivo primário é o controlo e a reversão do impacto que a DPOC constitui.

## Evolução histórica

Em 1995, tanto a *American Thoracic Society* (ATS) como a *European Respiratory Society* (ERS) publicaram dados de prevalência de obstrução das vias respiratórias na população geral, bem como um plano de padronização do diagnóstico da DPOC<sup>8,9</sup>.

Por esta altura, em Portugal, a informação disponível sobre a prevalência das doenças respiratórias era escassa e a

avaliação e o rastreio da função pulmonar não eram práticas regulares do programa de diagnóstico<sup>10</sup>.

Durante muitos anos, as manifestações iniciais da DPOC eram indetetáveis, passando despercebidas tanto a médicos como a doentes, uma vez que a caracterização da função respiratória raramente era requisitada na patologia inflamatória das vias aéreas<sup>10</sup>.

A implementação de um rastreio da função respiratória pareceu então a melhor forma de alertar o público em geral e os médicos e profissionais de saúde para os sintomas antes desvalorizados e quantificar as perturbações associadas a este problema de saúde.

O primeiro estudo Pneumobil decorreu em Portugal, entre 1995 e 1997, com o objetivo de estimar a prevalência da DPOC, da asma e dos sintomas respiratórios e caracterizar os fatores de risco associados na população portuguesa com mais de 18 anos.

Em 1998, foi lançada a GOLD<sup>11</sup> tendo, em 2001, sido publicadas as recomendações<sup>7</sup> para a classificação da DPOC.

Os principais objetivos da GOLD são o aumento do conhecimento sobre a DPOC, a diminuição da mortalidade e morbilidade, a melhoria dos métodos preventivos e de gestão da doença através de um esforço global de todos os envolvidos nos sistemas de saúde a nível mundial, bem como

a promoção de um renovado interesse na investigação desta patologia de elevada prevalência<sup>7</sup>.

O principal problema com que a GOLD se deparou foi a informação incompleta sobre a prevalência e as causas da DPOC em vários países<sup>7</sup>.

Por esta altura existiam novas recomendações consensuais e a consciência de que a prevalência da DPOC na população geral depende muito dos critérios usados para a definição de obstrução das vias aéreas, sendo que os dados de vários países mostravam valores de prevalência muito variados<sup>12</sup>.

Considerando os aspetos destacados na GOLD, foi implementado o estudo de prevalência de 2002, cujo objetivo foi calcular as taxas de prevalência da DPOC e avaliar a gravidade da obstrução, os hábitos tabágicos e outros fatores de risco em Portugal.

Mesmo com a implementação da GOLD, a DPOC continua nos dias de hoje classificada em 4.º lugar nos países desenvolvidos, com aproximadamente 2,75 milhões de mortes por ano, o que representa 4,8% do total de mortes<sup>11</sup>. Continua a ser uma doença sub-reconhecida, sub-diagnosticada e sub-tratada, sendo muitas vezes diagnosticada demasiado tarde<sup>13-15</sup>. A abordagem da GOLD a esta patologia aparentemente sobrestima a DPOC na população mais velha, subestimando-a em jovens adultos. Assim, levanta-se de novo a questão sobre quais os critérios a adotar para definir a obstrução e quais as equações de referência apropriadas às populações<sup>16</sup>.

Em 2004, a iniciativa *Burden of Obstructive Lung Disease* (BOLD) desenvolveu métodos padronizados para estimar a prevalência e o impacto económico da DPOC na população<sup>15</sup>. Estes métodos podem ser usados em países de todos os níveis de desenvolvimento. O objetivo do BOLD é medir a prevalência mundial da DPOC e seus fatores de risco em adultos com 40 e mais anos e investigar a variação de prevalências por idade, sexo e hábitos tabágicos em vários países<sup>15</sup>.

O estudo BOLD foi também implementado em Portugal, em 2008, aguardando-se a publicação dos seus resultados.

A finalidade deste trabalho foi revisitar 2 estudos de prevalência feitos em Portugal há alguns anos, de modo a publicar alguns dos resultados e respetivas metodologias, já que os dados de ambos os estudos se dispersam por comunicações, posters, dados parciais incluídos em livros, comunicações orais não publicadas e publicações em revistas indisponíveis, o que dificulta a pesquisa de informação<sup>10,12,17,18</sup>. Por outro lado, apresenta-se aqui pela primeira vez a análise de uma fração dos resultados da população com mais de 40 anos do estudo Pneumobil.

## Material e métodos

A metodologia foi diferente para cada um dos 2 estudos.

### Metodologia do estudo Pneumobil

Decorreu entre setembro de 1995 e dezembro de 1997 em 17 dos 18 distritos de Portugal continental.

O inquérito foi aplicado aos voluntários que se deslocaram aos pontos de recolha de informação localizados em locais públicos, aceitaram responder a um questionário e realizar um teste espirométrico.

No estudo, foram incluídos 14 002 indivíduos dos quais apenas foram considerados elegíveis (questionário completo e espirometria aceitável) 12 684 adultos com mais de 18 anos de idade.

Para esta análise, selecionaram-se, da base de dados total, apenas os indivíduos com mais de 40 anos ( $n = 9061$ ).

O questionário baseou-se no *ATS Respiratory Questionnaire* e incluiu parâmetros demográficos, hábitos tabágicos, atividade profissional, atividade física, exposição ao pó e poeiras químicas, história de doença com efeitos na função respiratória e medicação atual.

A espirometria foi realizada de acordo com as normas ATS<sup>19</sup>, com avaliação pré- e pós-broncodilatador (BD) (2 inalações de salbutamol, 200 µg), usando espirometros electrónicos *Masterscreen IOS* (Jaeger), versão 4,3, com pneumotacógrafo *Silverman*.

### Metodologia do estudo de prevalência de 2002

Este estudo epidemiológico decorreu entre Outubro de 2001 e Março de 2002 em todos os distritos de Portugal continental, estratificados por região, idade e género, de acordo com os dados demográficos do *Instituto Nacional de Estatística* ([INE] censo de 2001)<sup>20</sup>.

A amostra foi selecionada aleatoriamente da lista telefónica e, ao aceitarem participar no estudo, foi marcada data e hora para responder ao questionário e para medições espirométricas. Devido ao número reduzido de respostas, foi necessário contactar 11 500 indivíduos para se obter a amostra significativa definida. Foram incluídos 1475 indivíduos com idade entre 35 e 69 anos, com taxa de participação de 12,8%. Destes, apenas 1384 foram considerados elegíveis (questionário completo e espirometria aceitável). No entanto, esta amostra foi considerada representativa da população portuguesa. Excluíram-se os indivíduos com mais de 70 anos para evitar recusa dos mais velhos o que poderia resultar num viés considerável, tal como aconteceu no estudo Iberpoc<sup>21</sup>.

O questionário foi o mesmo do estudo anterior. A espirometria foi realizada de acordo com as recomendações da ATS<sup>19</sup>, com espirometro *Vitalograph alpha III*® equipado com adaptadores de boca *SafeTway*® (pneumotacógrafo de Fleisch).

Neste estudo não foi realizado teste de reversibilidade por razões éticas e operacionais (por exemplo, não estar presente um médico na realização do teste espirométrico).

### Definições

Em ambos os estudos, a DPOC foi definida pela presença de  $VEMS/CVF < 70\%$  (pós-BD no estudo Pneumobil e pré-BD no estudo de 2002), com ou sem sintomas, de acordo com a definição da GOLD<sup>7</sup>. A asma e outras patologias respiratórias foram excluídas pelo questionário aplicado. Os indivíduos com sintomas e  $VEMS/CVF > 70\%$  foram excluídos, não sendo considerados DPOC.

A gravidade da DPOC foi baseada nos critérios da GOLD e nos valores de referência ECCS, sendo adaptada no estudo de 2002<sup>22</sup>.



Os dados do Pneumobil foram reanalisados de acordo com os critérios da GOLD, que não existiam à data de realização do estudo.

### Análise estatística

De acordo com os objetivos desta publicação apenas se apresentam os principais resultados resultantes da análise dos 2 estudos.

As variáveis qualitativas são descritas através de frequências absolutas (n) e relativas (%).

A prevalência da DPOC foi calculada para o total de indivíduos e por sexo e hábitos tabágicos.

As análises estatísticas utilizaram o *software* SPSS® versão 16.0.

### Resultados

Na *tabela 1* descrevem-se as características sociodemográficas das amostras de ambos os estudos. No Pneumobil, de 9061 indivíduos incluídos, 62,8% eram do sexo masculino, 13,3% fumadores e 63,6% eram não fumadores.

No estudo 2002, de 1384 indivíduos incluídos, 49,5% eram do sexo masculino, 25,4% fumadores e 52,7% eram não fumadores.

Como se mostra nas *figuras 1 e 2*, a prevalência global da DPOC na população estudada no estudo Pneumobil foi de 8,96% (idade  $\geq 40$  anos), sendo 11,9% no sexo masculino e 5,9% no sexo feminino. No estudo 2002, a prevalência da DPOC identificada foi 5,34% (idades 35-69 anos), 6,3% no sexo masculino e 4,5% no sexo feminino. Nestas 2 *figuras* mostra-se também a distribuição dos casos de DPOC por sexo e idade. Mais de 61% de casos encontravam-se no Pneumobil acima dos 60 anos de idade vs. mais de 32% no estudo 2002. No Pneumobil, 26,5% dos casos foram identificados acima dos 70 anos. No estudo 2002 este limite de idade não foi estudado. Por outro lado, salienta-se que abaixo dos 60 anos a proporção de casos identificados foi significativamente mais

**Tabela 1** Características socio-demográficas da população estudada nos estudos Pneumobil e 2002

	Estudo Pneumobil ( $\geq 40$ anos)	Estudo 2002 (35-69 anos)
Tamanho da amostra	9061	1384
Idade média	56,4 ( $\pm 15,9$ )	49 ( $\pm 9,2$ )
Sexo		
Masculino	5690 (62,8%)	685 (49,5%)
Feminino	3371 (37,2%)	699 (50,5%)
Hábitos tabágicos		
Fumadores	1201 (13,3%)	352 (25,4%)
Ex-fumadores	2097 (23,1%)	303 (21,9%)
Não fumadores	5763 (63,6%)	729 (52,7%)

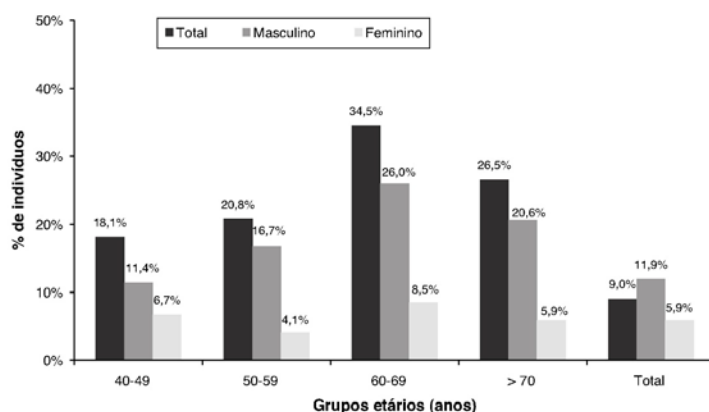
Valores apresentados em n (%).

elevada no sexo feminino no estudo 2002 comparativamente ao Pneumobil (29,8 vs. 10,8%).

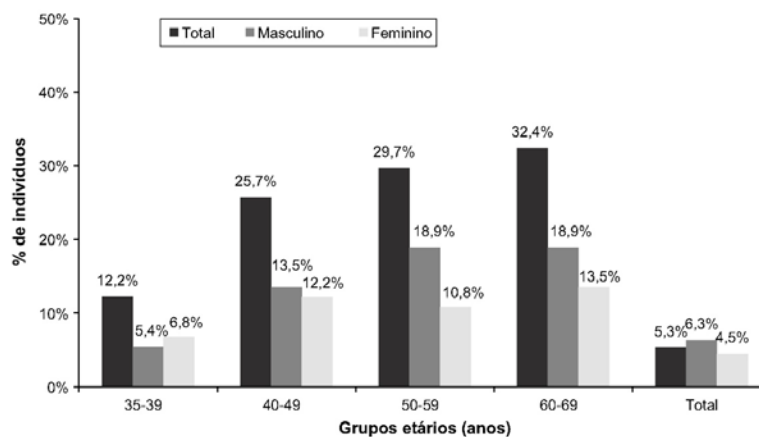
Quanto aos hábitos tabágicos nos casos de DPOC que se encontraram em ambos os estudos, no Pneumobil a prevalência em fumadores era de 15,4% e em não fumadores era de 6,7%. No estudo de 2002 a prevalência em fumadores era de 8,8% e em não fumadores de 4,4%.

Nas *figuras 3 e 4* mostra-se a distribuição da gravidade de DPOC (GOLD no estudo Pneumobil e adaptada à GOLD no estudo de 2002). Em ambos os estudos, verificou-se que a proporção da combinação dos estádios I e II foi semelhante, 83,9% no Pneumobil e 87,8% no estudo 2002. Contudo a prevalência foi superior para o estágio GOLD I no estudo 2002 (47,3 vs. 30,8%). Por outro lado, e apesar do limite etário de 69 anos no estudo 2002, a proporção combinada dos estádios GOLD III e IV foi aproximada, ainda que ligeiramente superior no Pneumobil (16,1 vs. 12,2%).

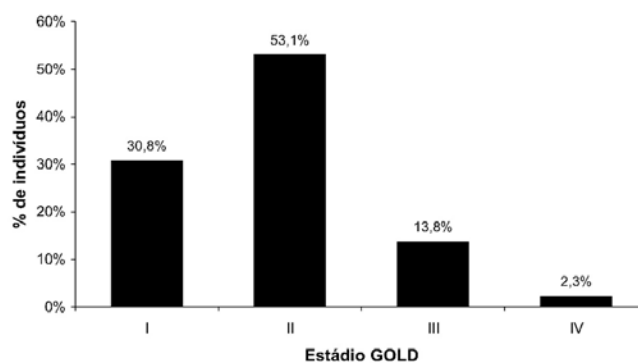
Na *tabela 2* apresenta-se a distribuição de casos de DPOC por hábitos tabágicos e gravidade. No Pneumobil, 21,2% dos



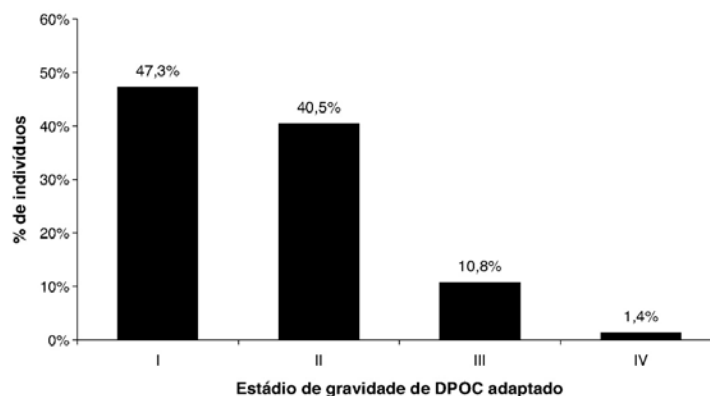
**Figura 1** Distribuição dos casos com DPOC no estudo Pneumobil, por idade e por sexo (critério pós-BD).



**Figura 2** Distribuição dos casos com DPOC no estudo 2002, por idade e por sexo (critério pré-BD).



**Figura 3** Distribuição dos casos com DPOC no estudo Pneumobil, por estágio GOLD (critério pós-BD).



**Figura 4** Distribuição dos casos com DPOC no estudo 2002, por estágio GOLD adaptado (critério pré-BD).

**Tabela 2** Prevalência da DPOC por hábitos tabágicos e estágio GOLD

Estádios GOLD	Estudo Pneumobil ( $\geq 40$ anos)			Estudo 2002 (35-69 anos)		
	Fumadores	Ex-fumadores	Não fumadores	Fumadores	Ex-fumadores	Não fumadores
I	34,1%	23,5%	38,3%	48,4%	27,3%	53,1%
II	51,9%	54,6%	49,5%	38,7%	63,6%	34,4%
III	11,9%	18,2%	10,6%	12,9%	9,1%	9,4%
IV	2,2%	3,6%	1,6%	0,0%	0,0%	3,1%

Em ambos os estudos, a proporção de não-fumadores foi muito semelhante, a saber, cerca de 44%. No entanto, a prevalência da DPOC neste grupo foi mais elevada no Pneumobil do que no estudo 2002 (6,7 vs. 4,4%).

casos de DPOC verificaram-se em fumadores, enquanto no estudo 2002 o valor duplicou para 41,9%. Como referido anteriormente, a prevalência de fumadores no Pneumobil (13,3%) foi inferior ao estudo 2002 (25,4%).

De um modo geral, a distribuição de casos por hábitos tabágicos e gravidade (tabela 2) sobrepõe-se à distribuição geral por níveis de gravidade verificada em ambos os estudos (figs. 3 e 4), com cerca de 85 a 90% de casos nos estádios I e II. Para os estádios mais graves a tendência encontrada por hábitos tabágicos foi semelhante em ambos os estudos. Contudo, para o estágio III os ex-fumadores do estudo 2002 foram 9,1% dos casos, enquanto no Pneumobil foram 18,2% (tabela 2). A diferença nos limites etários e a maior percentagem de ex-fumadores no Pneumobil são possíveis justificações para estes resultados.

## Discussão

Nestes estudos existem 3 limitações *major* e importantes: 1) quanto ao Pneumobil, não se trata de um verdadeiro estudo aleatório; 2) quanto ao estudo de 2002, o critério de DPOC não se baseou na espirometria pós-BD; 3) os critérios para obstrução diferem entre os estudos, de tal modo que os resultados de prevalência não se podem comparar. No entanto, alguns resultados valem por si mesmos.

Nos 2 estudos encontram-se diferentes números para a prevalência da DPOC e estes diferentes valores são explicáveis pelas diferenças de metodologia. No Pneumobil o intervalo etário foi maior, tendo sido incluídos indivíduos com mais de 70 anos. Ainda que o critério da relação fixa para obstrução possa sobrestimar a prevalência neste limite etário, esta estimativa é possivelmente mais real do que a do estudo 2002, uma vez que neste foram excluídos os indivíduos com mais de 69 anos. A prevalência obtida através do estudo 2002 poderá ser adequada para os limites etários estudados, sendo certamente uma subestimativa da população geral.

Apesar de a população mais idosa poder não ser abrangida, por não se deslocar aos centros de recolha (uma razão possível para a baixa prevalência em participantes maior que 70 anos no estudo Pneumobil), isso foi levado em conta no desenho do estudo de 2002, que excluiu este grupo etário, mas que não veio a traduzir-se em diferenças significativas nesses graus de gravidade. No entanto, no Pneumobil observaram-se estádios mais graves de doença, o que pode ter subestimado a prevalência da DPOC no estudo 2002.

O período temporal diferente pode ser outra justificação para as diferenças encontradas. A prevalência conhecida de hábitos tabágicos em Portugal não era diferente em 1995 vs. 2002 (total 17,3 vs. 18,0%), exceto num ligeiro acréscimo em mulheres fumadoras (6,5 vs. 7,9%)<sup>23</sup>.

O tipo de aleatorização no Pneumobil é uma razão possível para a baixa prevalência de fumadores e de ex-fumadores. A ocorrência de mais mulheres em idade jovem no estudo de 2002 também pode dever-se a esta diferença de período temporal.

Se bem que a taxa de participação no estudo de 2002 tenha sido muito baixa, a representatividade e o processo de seleção ao acaso da amostra incluída foram assegurados, o que é um valor acrescentado neste estudo.

Um possível fator para as discrepâncias encontradas entre os 2 estudos foi o facto de o Pneumobil não ter sido verdadeiramente aleatorizado, uma vez que os indivíduos se dirigiam voluntariamente aos locais de inquérito (os habitantes que residissem longe dos locais de recolha podem ter ficado excluídos). No entanto, numa amostra de 12 684 indivíduos este viés poderá ter sido minimizado e a proximidade do veículo de estudo com as pessoas com maior receio de sofrerem de doença, pode ter permitido chegar aos casos mais graves de DPOC.

No estudo 2002 optou-se, por protocolo, não administrar BD para testar a reversibilidade sobretudo por razões éticas e operacionais, à semelhança de estudos como o NHANES III, que na mesma época mostraram esta limitação<sup>24</sup>.

Apesar de não ter sido possível aplicar os critérios da GOLD (devido à ausência do teste de reversibilidade, que pode sobrestimar os casos de DPOC) os resultados poderão ser aceites uma vez que a asma e outras limitações respiratórias crónicas foram excluídas, através do questionário. Esta é também a opinião de Fukuchi et al.<sup>25</sup> num estudo de prevalência japonês.

Outro aspeto importante foi o facto de os 2 estudos terem sido feitos com espirómetros diferentes. Enquanto no Pneumobil não há razão para suspeitar de erros associados, o mesmo não acontece para o estudo 2002. Uma possível limitação do valor de CVF (devido ao *software* cortar os valores a baixos débitos) pode ter acontecido porque o valor mediano para a relação VEMS/CVF na amostra total foi maior do que o esperado (84,4%). Assim, a taxa de prevalência estimada usando o critério da taxa fixa pode, na verdade, ter sido subestimada no estudo de 2002.

Os resultados apresentados foram consistentes com outros estudos<sup>8,21,26</sup>, em que se observaram prevalências superiores no sexo masculino. O aumento com a idade é um fator importante relacionado com a prevalência, verificando-se que a população mais velha apresenta um risco acrescido para a DPOC, independentemente da sua história tabágica.

De um modo geral, os fatores de risco mais importantes associados com a DPOC nestes estudos foram a idade superior a 60 anos, o sexo masculino e a exposição tabágica.

No entanto, a presença de uma proporção significativa de casos de DPOC em não-fumadores poderá indicar a existência de outros fatores de risco na população portuguesa (por ex. exposição a biomassa, antecedentes de doença respiratória, infeções na infância).

Em estudos de prevalência futuros esperam-se valores de prevalência de DPOC superiores uma vez que se deverão corrigir as limitações principais destes 2 estudos, quanto à subvalorização (espectro de idades, aleatorização, espirómetros adequados, uso de espirometria pós-BD).

## Conclusões

Estes estudos contribuíram para o conhecimento da prevalência da DPOC em Portugal, verificando-se uma ocorrência inferior a outros países da Europa. Estes resultados surgem como consequência de uma menor percentagem de fumadores e hábitos tabágicos.

De um modo geral, os fatores de risco mais importantes associados à DPOC foram a idade superior a 60 anos, o sexo masculino e a exposição tabágica.

Nos 2 estudos, os estádios GOLD I e II de DPOC contabilizaram mais de 85% de casos, o que sugere a necessidade de especial atenção na abordagem à espirometria, sua qualidade e problemas associados.

Apesar de mais frequente nos fumadores e ex-fumadores, verificou-se a ocorrência de DPOC com alguma frequência em não-fumadores, homens e mulheres, o que leva à necessidade de, no futuro, prestar maior atenção a outros fatores que possam estar associados a esta patologia.

Todos os aspetos e as limitações associados à metodologia dos estudos em análise apontam para a necessidade de métodos padronizados para a avaliação da prevalência da DPOC e os fatores de risco associados que permitam a comparação de resultados entre países, como é o caso do projeto BOLD<sup>15</sup>.

Acreditamos que o esforço concertado das várias entidades envolvidas no sistema de saúde, incluindo entidades governamentais, representantes de saúde pública, investigadores em saúde e mesmo o público em geral, todos são parte integrante necessária para controlar este importante problema de saúde pública<sup>7</sup>.

## Financiamento

Ambos os estudos foram conduzidos pela Sociedade Portuguesa de Pneumologia e financiados pela Boehringer Ingelheim e Pfizer.

## Conflito de interesses

Ambos os estudos foram conduzidos pela Sociedade Portuguesa de Pneumologia e financiados pela Boehringer Ingelheim e Pfizer.

## Agradecimentos

Os autores agradecem aos seguintes intervenientes:

- Comissão de Trabalho do Pneumobil e estudo 2002, com o apoio científico da Sociedade Portuguesa de Pneumologia, em particular ao Prof. J.H. Paiva de Carvalho, Prof. António Couto, Prof. Bensabat Rendas, Dr. J. Pontes da Mata, Dra. Isabel Melo, Dr. Paes Cardoso.
  - Comissão de Honra: Prof. A.J.A. Robalo Cordeiro, Prof. M. Freitas e Costa, Prof. Ramiro Ávila e Prof. J. Agostinho Marques.
  - Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra (Prof. Jorge Conde) e à Associação Portuguesa de Cardiopneumologistas (Luís Caldeira) e a todos os técnicos de Cardiopneumologia envolvidos nos estudos, em especial a Alexandra Guardado e Helena Pedrosa.
  - Prof. António Gouveia pelo apoio estatístico prestado.
- Um agradecimento especial ao Prof. G. Viegi por toda a simpatia e pela revisão aprofundada e rigorosa dos resultados do estudo 2002.
- Os investigadores gostariam ainda de agradecer ao Carlos Capela, coordenador do projeto da parte do promotor, Drs. Ana Durão e José Antunes e a todos os envolvidos da Boehringer Ingelheim Portugal e Pfizer pela sua colaboração neste projeto.

## Bibliografia

1. Viegi G, Matteelli G, Angino A, Scognamiglio A, Baldacci S, Soriano JB, et al. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease in the Italian general population. *Chest*. 2004;126:1093–101.
2. Zielinski J, Bednarek M, Górecka D, Viegi G, Hurd SS, Fukuchi Y, et al. Increasing COPD awareness. *Eur Respir J*. 2006;27:833–52.
3. Observatório Nacional das Doenças Respiratórias (ONDR). Fundação Portuguesa do Pulmão. Relatório do Observatório Nacional das Doenças Respiratórias: desafios e oportunidades em tempos de crise. [Internet]. 2011 [consultado Jan 2012]. Disponível em: <http://www.ondr.org/relatorios.ondr.html>
4. Pauwels R. Global initiative for chronic obstructive lung diseases (GOLD): time to act. *Eur Respir J*. 2001;18:901–2.
5. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27:188–207.
6. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1436–42.
7. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256–76.
8. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:S77–121.



9. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J*. 1995;8:1398-420.
10. Reis Ferreira JM. Pneumobil: os objectivos de um projecto para o rastreio de alterações precoces das vias respiratórias. *Rev Port Pneumol*. 1995;1:389-401.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [Internet]. 2011 [consultado 12 Out 2011]. Disponível em: <http://www.goldcopd.org/about-us.html>
12. Reis Ferreira JM, Working Committee of the Portuguese Pneumology Society. Pulmonary symptoms in Portuguese population: The Pneumobil study. *Eur Respir J*. 1998;12:3.
13. Celli BR. The light at the end of the tunnel: Is COPD prevalence changing? *Eur Respir J*. 2010;36:718-9.
14. Raheison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev*. 2009;18:213-21.
15. Burden of Lung Disease Initiative (BOLD) [Internet]. 2011 [consultado 19 Abr 2011]. Disponível em: [www.boldstudy.org](http://www.boldstudy.org)
16. Vollmer WM, Gislason T, Burney P, Enright PL, Gulsvik A, Kocabas A, et al. Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: Results from the BOLD study. *Eur Respir J*. 2009;34:588-97.
17. Reis Ferreira JM, Paes Cardoso A, Working Committee of the Portuguese Pneumology Society. O papel da oscilometria de impulso no rastreio de alterações funcionais respiratórias numa amostra. *Rev Port Pneumol*. 1999;V:387-92.
18. Cardoso J, Reis Ferreira JM, Almeida J, Santos JM, Rodrigues F. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Portugal. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:A110.
19. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry, 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1107-36.
20. Instituto Nacional de Estatística, Dados 2001. Disponível em: [www.ine.pt/portal](http://www.ine.pt/portal) [consultado 19 Abr 2011].
21. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118:981-9.
22. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:5-40.
23. Instituto Nacional de Estatística e Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Inquérito Nacional de Saúde 1998/1999.
24. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). [Internet]. 2011 [consultado 12 Out 2011]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nh3data.htm>
25. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Japan: results from the Nippon COPD epidemiology (NICE) study. Proceedings of the 11<sup>th</sup> ERS Annual Congress; 2001; Berlin. P1849. Disponível em: <http://www.erseducation.org/pages/default.aspx?id=335&idBrowse=30459&det=1> [consultado 12 Out 2011].
26. Lundback B, Viegi G, Di Pede F, Rönmark E, Carrozzi L, Lindström M, et al. Bronchitis symptoms in Italy and Sweden - prevalence and risk factors. *Eur Respir Rev*. 2001;11:55-64.



## ESTUDO 2

Bárbara C, Rodrigues F, Dias H, Cardoso J, Almeida J, Matos MJ, Simão P, Moutinho dos Santos J, Reis Ferreira J, Gaspar M, Gnatiuc L, Burney P. Prevalência da doença pulmonar obstrutiva crónica em Lisboa, Portugal: estudo Burden of Obstructive Lung Disease - Rev Port Pneumol 2013;19 (3):96-105.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rppneu.2012.11.004>

O autor participou na interpretação dos resultados e redação do estudo



Rev Port Pneumol. 2013;19(3):96–105



revista portuguesa de  
**PNEUMOLOGIA**  
portuguese journal of pulmonology  
[www.revportpneumol.org](http://www.revportpneumol.org)



ARTIGO ORIGINAL

## Prevalência da doença pulmonar obstrutiva crónica em Lisboa, Portugal: estudo Burden of Obstructive Lung Disease

C. Bárbara<sup>a,c,\*</sup>, F. Rodrigues<sup>a,c</sup>, H. Dias<sup>a,d</sup>, J. Cardoso<sup>a,e</sup>, J. Almeida<sup>a,f</sup>, M.J. Matos<sup>a,g</sup>, P. Simão<sup>a,h</sup>, M. Santos<sup>a,i</sup>, J.R. Ferreira<sup>a,j</sup>, M. Gaspar<sup>k</sup>, L. Gnatiuc<sup>b</sup> e P. Burney<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Advisory Board do Projeto Burden of Obstructive Lung Disease-Portugal, Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Portugal

<sup>b</sup> National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, Reino Unido

<sup>c</sup> Serviço de Pneumologia II, Centro de Estudos Doenças Crónicas, Hospital Pulido Valente, Centro Hospitalar de Lisboa Norte – E.P.E., Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>d</sup> Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>e</sup> Serviço de Pneumologia, Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar de Lisboa Central – E.P.E., Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>f</sup> Serviço de Pneumologia, Hospital de São João, Porto, Portugal

<sup>g</sup> Serviço de Pneumologia, Hospitais Universitários de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>h</sup> Serviço de Pneumologia, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

<sup>i</sup> Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>j</sup> Serviço de Pneumologia, Laboratório de Função Pulmonar, Hospital das Forças Armadas, Lisboa, Portugal

<sup>k</sup> Departamento de Medicina, Boehringer Ingelheim Lda., Lisboa, Portugal

Recebido a 30 de dezembro de 2011; aceite a 7 de novembro de 2012

Disponível na Internet a 8 de maio de 2013

### PALAVRAS-CHAVE

Prevalência da  
doença pulmonar  
obstrutiva crónica;  
Estudo Burden of  
Obstructive Lung  
Disease;  
Obstrução das vias  
aéreas

### Resumo

**Introdução:** A prevalência da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) apresenta valores muito heterogêneos em todo o mundo. A iniciativa *Burden of Obstructive Lung Disease* (BOLD) foi desenvolvida para que a prevalência da DPOC possa ser avaliada com metodologia uniformizada. O objetivo deste estudo foi estimar a prevalência da DPOC em adultos com 40 ou mais anos numa população alvo de 2 700 000 habitantes na região de Lisboa, de acordo com o protocolo BOLD.

**Métodos:** A amostra foi estratificada de forma aleatória multifaseada selecionando-se 12 freguesias. O inquérito compreendia um questionário com informação sobre fatores de risco para a DPOC e doença respiratória autoreportada; adicionalmente, foi efetuada espirometria com prova de broncodilatação.

**Resultados:** Foram incluídos 710 participantes com questionário e espirometria aceitáveis. A prevalência estimada da DPOC na população no estadió GOLD I+ foi de 14,2% (IC 95%: 11,1; 18,1) e de 7,3% no estadió II+ (IC 95%: 4,7; 11,3). A prevalência não ajustada foi de 20,2% (IC 95%: 17,4; 23,3) no estadió I+ e de 9,5% (IC 95%: 7,6; 11,9) no estadió II+. A prevalência da DPOC no estadió GOLD II+ aumentou com a idade, sendo mais elevada no sexo masculino. A prevalência

\* Autor para correspondência.

Correios eletrónicos: [cristina.barbara@chln.min-saude.pt](mailto:cristina.barbara@chln.min-saude.pt), [cbarbara@netcabo.pt](mailto:cbarbara@netcabo.pt) (C. Bárbara).

## Prevalência da doença pulmonar obstrutiva crónica em Lisboa, Portugal: estudo Burden of Obstructive Lung Disease 97

## KEYWORDS

Chronic Obstructive Pulmonary Disease prevalence;  
Burden of Obstructive Lung Disease;  
Airway obstruction

estimada da DPOC no estadio GOLD I+ foi de 9,2% (IC 95%: 5,9; 14,0) nos não fumadores versus 27,4% (IC 95%: 18,5; 38,5) nos fumadores com carga tabágica de  $\geq 20$  Unidades Maço Ano. Detetou-se uma fraca concordância entre a referência a diagnóstico médico prévio e o diagnóstico espirométrico, com 86,8% de subdiagnósticos.

**Conclusões:** O achado de uma prevalência estimada da DPOC de 14,2% sugere que esta é uma doença comum na região de Lisboa, contudo com uma elevada proporção de subdiagnósticos. Estes dados apontam para a necessidade de aumentar o grau de conhecimento dos profissionais de saúde sobre a DPOC, bem como a necessidade de maior utilização da espirometria nos cuidados de saúde primários.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

## Chronic Obstructive Pulmonary Disease Prevalence in Lisbon, Portugal: The Burden of Obstructive Lung Disease Study

## Abstract

**Background:** There is a great heterogeneity in the prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) demonstrates a great heterogeneity across the world. The Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) initiative was started to measure the prevalence of COPD in a standardized way. We aimed to estimate the prevalence of COPD in Portuguese adults aged 40 years or older of a target population of 2,700 000 in the Lisbon region, in accordance with BOLD protocol.

**Methods:** A stratified, multi-stage random sampling procedure was used which included 12 districts. The survey included a questionnaire with information on risk factors for COPD and reported respiratory disease and a post-bronchodilator spirometry performed at survey centres.

**Results:** For the 710 participants with questionnaires and acceptable spirometry, the overall weighted prevalence of GOLD stage I+ COPD was 14.2% (95% C.I. 11.1, 18.1), and stage II+ was 7.3% (95% C.I. 4.7, 11.3). Unweighted prevalence was 20.2% (95% C.I. 17.4, 23.3) for stage I+ and 9.5% (95% C.I. 7.6, 11.9) for stage II+. Prevalence of COPD in GOLD stage II+ increased with age and was higher in men. The prevalence of GOLD stage I+ COPD was 9.2% (95% C.I. 5.9, 14.0) in never smokers versus 27.4% (95% C.I. 18.5, 38.5) in those who had smoked  $>20$  pack-years. The agreement between previous doctor diagnosis and spirometric diagnosis was low, with 86.8% of underdiagnosed individuals.

**Conclusions:** The 14.2% of COPD estimated prevalence indicates that COPD is a common disease in the Lisbon region. In addition, a large proportion of underdiagnosed disease was detected. The high prevalence of COPD with a high level of underdiagnosis, points to the need of raising awareness of COPD among health professionals, and requires more use of spirometry in the primary care setting.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) foi a sexta causa de morte mais comum no mundo em 1990, prevendo-se que em 2030 seja a terceira<sup>1</sup>, estando já em quarto lugar nos países desenvolvidos<sup>2-5</sup> com aproximadamente 2,75 milhões de mortes por ano, o que se traduz em 4,8% do total de mortes<sup>5</sup>.

A prevalência da DPOC na população geral aumenta substancialmente nos indivíduos com mais de 40 anos para valores acima de 10% e aumenta consideravelmente com a idade<sup>4</sup>.

Em Portugal, os últimos dados de prevalência publicados eram de 5,34%<sup>6</sup> e baseavam-se num estudo de 2002. No entanto, este estudo apresentava algumas limitações metodológicas relacionadas não só com o diminuto intervalo etário estudado (35-69 anos), mas também com o critério utilizado para a definição de obstrução das vias aéreas (critério da relação fixa FEV<sub>1</sub>/FVC  $<70\%$  avaliada

antes do broncodilatador) devido à ausência de teste de broncodilatação. Na realidade, os estudos epidemiológicos que excluem as faixas etárias mais elevadas (acima dos 70 anos) tornam-se limitados uma vez que a esperança média de vida em Portugal é superior a 70 anos (76 e 82 anos, respetivamente para o sexo masculino e feminino)<sup>7</sup>.

Por outro lado, a prevalência da DPOC no mundo varia consideravelmente devido não só a diferenças metodológicas amostrais e de critérios de diagnóstico, mas também devido a diferenças nos hábitos tabágicos.

A realização de estudos rigorosos de prevalência da DPOC é de extrema importância para que se obtenham novas projeções do impacto desta patologia em cada país, bem como para auxiliar os responsáveis de saúde pública no planeamento e na resposta à crescente utilização de recursos de saúde.

Através da iniciativa *Burden of Obstructive Lung Disease* (BOLD) desenvolveram-se métodos normalizados para estimar a prevalência da DPOC. Esta metodologia pode ser usada

em países de todos os níveis de desenvolvimento para avaliar a prevalência da DPOC no mundo e os seus fatores de risco em adultos com 40 e mais anos de idade, bem como para investigar a variação na prevalência entre países por idade, género e hábitos tabágicos<sup>8</sup>. No total, 20 países já completaram a sua participação utilizando a metodologia BOLD, estando ainda em curso noutros tantos<sup>9</sup>.

O objetivo deste estudo foi o de estimar a prevalência da DPOC numa amostra representativa de adultos não institucionalizados, com 40 ou mais anos, habitantes na região de Lisboa, Portugal, utilizando a espirometria com prova de broncodilatação (pós-BD), de acordo com o protocolo BOLD.

### Material e métodos

Foi implementado um estudo populacional, com desenho transversal, aplicado de acordo com o protocolo BOLD, já publicado<sup>10</sup>.

Todos os intervenientes (entrevistadores, técnicos e médicos) envolvidos no trabalho de campo foram treinados e certificados na metodologia do estudo.

### Amostra

Assumindo uma amostragem com aleatorização simples, foi considerada uma amostra mínima de 600 indivíduos para a obtenção de um nível de precisão aceitável na estimativa de prevalência<sup>10</sup>.

### População de estudo

O estudo incidiu na região de Lisboa cuja população representa cerca de 27% do total da população portuguesa, de acordo com a informação disponível nos censos de 2007. A área a estudar foi dividida em 2 zonas distintas, no que diz respeito à estrutura demográfica, características socio-económicas, densidade populacional e agressão ambiental: a zona urbana, com cerca de 800 000 residentes, e a zona suburbana, com cerca de 1 900 000 residentes.

A amostra foi estratificada de forma aleatória multifaseada selecionando-se, numa primeira fase, 8 concelhos suburbanos e 4 concelhos urbanos, de um total de 173 concelhos suburbanos e 53 concelhos urbanos da região de Lisboa. Numa segunda fase foram selecionados aleatoriamente, por amostragem telefónica (cobrindo mais de 90% dos habitantes), domicílios dos concelhos selecionados. Na terceira fase de amostragem, os indivíduos dos domicílios selecionados foram convidados a participar se tivessem 40 ou mais anos. Para os participantes que não quiseram responder ao protocolo completo (não respondedores) existia um questionário de recusa com informação mínima. Foi contratado um centro profissional especializado em inquéritos para efetuar os contactos e o convite para participação no estudo. A informação foi recolhida entre 16 de junho e 7 de novembro de 2008.

Dos 7 123 indivíduos contactados 2 776 aceitaram (telefonicamente) participar no estudo. Destes, 745 (27%) completaram o protocolo (questionário base e espirometria pós-BD), no entanto 35 participantes não cumpriam os critérios de qualidade da espirometria da *American Thoracic*

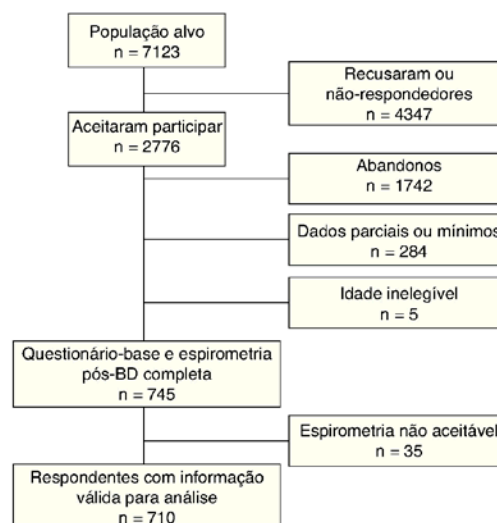


Figura 1 Amostra final dos participantes no estudo.

*Society* (ATS). Deste modo, a amostra para análise foi constituída por 710 respondentes (331 do sexo masculino e 379 do sexo feminino) (fig. 1).

Cada participante assinou um consentimento informado tendo o estudo sido aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Pulido Valente e pela Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd).

### Espirometria

Nos centros de inquérito de cada concelho foram realizados por técnicos treinados e certificados testes de espirometria pré e pós-BD com o recurso a um espirómetro nddEasyOne™ (nnd Medizintechnik; Zúrique, Suíça), de acordo com as normas da ATS<sup>11</sup>. Foram realizados pelo menos 3 testes espirométricos tecnicamente aceitáveis, na posição de sentado, para se obter um mínimo de 2 testes reprodutíveis, com uma variabilidade inferior a 200 ml, para as medições do volume expiratório forçado no 1º segundo (FEV<sub>1</sub>) e da capacidade vital forçada (FVC). Foram administradas 2 inalações de salbutamol (200 µg) com um inalador de dose controlada acoplado a uma câmara expansora (15 cm de comprimento/2,1 cm de diâmetro), sendo o teste repetido após 20 min (espirometria pós-BD). As espirometrias foram definidas como aceitáveis desde que estivessem livres de artefactos, não tivessem pausas bruscas e volumes de extrapolação maiores que 5,0% da FVC ou 150 ml, considerando-se o maior destes<sup>11</sup>.

Os dados espirométricos foram enviados eletronicamente para um centro de controlo de qualidade da função pulmonar (Centro de Coordenação no Reino Unido) onde cada espirometria foi revista e classificada de acordo com a sua qualidade, tendo em conta os critérios do projeto BOLD<sup>11</sup>. Os técnicos do estudo foram monitorizados continuamente e sempre que os resultados de qualidade de um técnico



## Prevalência da doença pulmonar obstrutiva crónica em Lisboa, Portugal: estudo Burden of Obstructive Lung Disease 99

diminuíram abaixo do nível pré-determinado, esse técnico foi submetido a novo treino e recertificação.

### Questionários

Todos os participantes responderam aos questionários BOLD com informação demográfica e clínica, incluindo a referência a condições respiratórias com diagnóstico médico<sup>10</sup>.

Os questionários originais do estudo BOLD foram traduzidos do inglês para o português e posteriormente retrovertidos para assegurar o seu rigor e equivalência conceptual. Os questionários foram obtidos por entrevista presencial com técnicos treinados e certificados para o efeito. Todos os indivíduos considerados respondedores completaram o questionário base. No grupo de não respondedores foi preenchido o questionário de recusa com informação mínima. Os não respondedores eram indivíduos elegíveis para o estudo que não responderam ao questionário base ou não efetuaram espirometria pós-BD. Os respondedores completaram ambos. Todos os questionários foram revistos até 48 h após a entrevista, por uma equipa de 7 médicos certificados, de forma a confirmar a sua completude, rigor e consistência. Posteriormente, toda a informação recolhida era enviada para o Centro de Coordenação BOLD no Reino Unido, para controlo de qualidade.

### Definições

A DPOC foi definida com base na espirometria pós-BD. De acordo com as normas da *Global Initiative for COPD (GOLD)*<sup>12</sup>, definiu-se obstrução das vias aéreas não totalmente reversível como um valor de  $FEV_1/FVC$  pós-BD  $< 0,7$ . Esta definição foi também usada para o diagnóstico da DPOC estadio I+. A gravidade da DPOC foi definida como estadio II+ se o valor de  $FEV_1$  pós-BD era  $< 80\%$  do valor previsto, estadio III+ se o valor de  $FEV_1$  pós-BD era  $< 50\%$  do previsto e estadio IV se o valor de  $FEV_1$  pós-BD era  $< 30\%$  do previsto. A percentagem dos valores previstos<sup>13</sup> para caucasianos de ambos os sexos foi calculada mediante o recurso às equações de referência do *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III*<sup>13</sup>.

Em conformidade com o protocolo BOLD, o diagnóstico da DPOC baseou-se nos critérios de função respiratória pós-BD independentemente da exposição ou não aos agentes causais<sup>8-10</sup>.

O diagnóstico médico prévio da DPOC foi considerado sempre que, no questionário, o inquirido referisse ter-lhe já sido diagnosticado pelo médico enfisema, bronquite crónica ou DPOC.

Os indivíduos foram classificados como «fumadores atuais», «alguma vez fumadores» ou «não fumadores». Os «alguma vez fumadores» (incluindo fumadores atuais ou ex-fumadores) foram definidos como os indivíduos que fumaram mais de 20 maços de cigarros na vida ou mais do que um cigarro por dia durante um ano. O número de Unidades Maço Ano (UMA) para fumadores de cigarros foi definido pela média do número de cigarros fumados por dia dividido por 20 (ou seja, número de maços fumados por dia) vezes o número de anos como fumador.

Devido à baixa ocorrência da DPOC estadio IV na amostra populacional, os estadios III e IV foram agregados neste estudo.

### Análise estatística

Nesta análise foram incluídos 710 participantes portugueses que completaram o questionário base e com avaliações espirométricas pós-BD tecnicamente aceitáveis. Os resultados são apresentados estratificados por género, idade, UMA e valores totais.

As estimativas de prevalência foram calculadas para a população global de Lisboa e também para os sub-grupos definidos por género, idade e hábitos tabágicos. Verificou-se que a distribuição dos participantes respondentes no estudo diferia ligeiramente da distribuição da população de Lisboa, pelo que os resultados foram ajustados de acordo com a idade e o género para que as estimativas de prevalência fossem representativas da região de Lisboa. No processo de ajustamento dos resultados foi atribuída uma ponderação a cada indivíduo, que correspondia ao número de pessoas que esse indivíduo representava na população. Desta forma, os resultados ajustados ou estimados para a população ultrapassavam as limitações associadas à amostragem, tais como as diferentes taxas de não resposta observadas ou a insuficiente abrangência de algumas subpopulações.

As estimativas de prevalência da DPOC ajustadas à população e correspondentes intervalos de confiança a 95% (IC) foram calculados através de metodologias aplicadas a inquéritos com o *software* STATA (STATA Corporation, College Station, Texas, Estados Unidos). Estes cálculos foram efetuados de forma a assegurar que as prevalências estimadas e os correspondentes IC a 95% refletiam adequadamente o desenho amostral.

### Resultados

Na *tabela 1* verifica-se que não houve diferenças entre os grupos de respondedores e os não respondedores que completaram o questionário de informação mínima, exceto para o género, em que os não respondedores eram predominantemente do sexo masculino.

A *tabela 2* corresponde à caracterização da amostra final de participantes no estudo. Mais de metade dos participantes (63,0%) tinham 60 ou mais anos e 53,4% eram do sexo feminino. Os fumadores atuais e ex-fumadores foram mais frequentemente do sexo masculino, enquanto os não fumadores foram mais prevalentes no sexo feminino. Na *tabela 3* apresentam-se as estimativas ajustadas de hábitos tabágicos por sexo e idade (os resultados não ajustados são apresentados no anexo eletrónico [*tabela 1a*]). A prevalência de fumadores atuais é de 17,9% (IC 95%: 12,5; 25,0). Neste grupo, os valores mais elevados de prevalência de hábitos tabágicos verificaram-se no sexo feminino, no grupo com idade entre 40 e 49 anos (33,1%; IC 95%: 21,0; 48,0), constatando-se uma diminuição com a idade. No sexo masculino, a prevalência mais elevada registou-se na faixa etária dos 50-59 anos. No grupo dos «alguma vez fumadores» a prevalência mais elevada registou-se no sexo masculino na faixa etária dos 70 ou mais anos.

**Tabela 1** Comparação da amostra de respondedores e não respondedores do BOLD Portugal

	Respondedores <sup>a</sup>	Não respondedores <sup>b</sup>	Valor de p <sup>c</sup>
<i>Idade (anos)</i>	n = 745	n = 2 026	
40-49	99 (13%)	252 (12%)	0,89
50-59	174 (23%)	473 (23%)	
60-69	217 (29%)	581 (29%)	
70 +	255 (34%)	720 (36%)	
<i>Sexo</i>	n = 745	n = 2 030	
Masculino	349 (47%)	1 086 (53%)	0,002
Feminino	396 (53%)	944 (47%)	
<i>Hábitos tabágicos</i>	n = 745	n = 283	
Fumador atual	99 (13%)	30 (11%)	0,18
Ex-fumador	197 (26%)	65 (23%)	
Não fumador	449 (60%)	188 (66%)	
<i>Diagnóstico médico de asma, enfisema, bronquite crónica ou DPOC</i>	n = 743	n = 283	
Sim	113 (15%)	33 (12%)	0,15
Não	630 (85%)	250 (88%)	
<i>Outras comorbilidades</i>	n = 745	n = 283	
Sim	397 (53%)	159 (56%)	0,41
Não	348 (47%)	124 (44%)	

Valores apresentados em n (%).

<sup>a</sup> Respondedores são indivíduos que efetuaram espirometria pós-BD e completaram o questionário base.

<sup>b</sup> Não respondedores são indivíduos elegíveis para o estudo que não responderam ao questionário base ou efetuaram espirometria pós-BD, para os quais se conhecem os valores desta variável.

<sup>c</sup> Valores de p baseados no teste qui-quadrado de Pearson bilateral.

**Tabela 2** Características da amostra do estudo

Características	Masculino	Feminino	Total
<i>Sexo</i>	331 (47%)	379 (53%)	710 (100%)
<i>Idade (anos)</i>			
40-49	35 (11%)	61 (16%)	96 (14%)
50-59	74 (22%)	93 (25%)	167 (24%)
60-69	114 (34%)	91 (24%)	205 (29%)
70 +	108 (33%)	134 (35%)	242 (34%)
<i>Hábitos tabágicos</i>			
Fumador atual	52 (16%)	42 (11%)	94 (13%)
Ex-fumador	149 (45%)	41 (11%)	190 (27%)
Não fumador	130 (39%)	296 (78%)	426 (60%)
<i>Síntomas</i>			
Tosse crónica	20 (6%)	54 (14%)	74 (11%)
Expetoração crónica	38 (11%)	55 (15%)	93 (13%)
Pleira	86 (26%)	111 (29%)	197 (28%)
Dispneia	51 (18%)	85 (29%)	136 (24%)
<i>Diagnóstico médico de asma, enfisema, bronquite crónica ou DPOC</i>	48 (15%)	60 (16%)	108 (15%)
<i>Diagnóstico médico de asma</i>	35 (11%)	47 (12%)	82 (12%)
<i>Diagnóstico médico de DPOC</i>	2 (1%)	2 (1%)	4 (1%)
<i>Outras comorbilidades</i>	182 (55%)	192 (51%)	374 (53%)

Valores apresentados em n (%).

## Prevalência da doença pulmonar obstrutiva crónica em Lisboa, Portugal: estudo Burden of Obstructive Lung Disease 101

**Tabela 3** Estimativa da prevalência na população de hábitos tabágicos, por sexo e idade

	40-49	50-59	60-69	70 +	Total
<b>Masculino</b>					
Fumador atual	27,1 (20,6; 34,9)	29,5 (12,8; 54,3)	15,5 (8,3; 27,0)	11,0 (3,8; 28,1)	22,1 (13,5; 34,1)
Alguma vez fumador	57,7 (34,5; 77,9)	67,6 (49,7; 81,4)	53,0 (40,4; 65,3)	64,4 (50,5; 76,2)	60,7 (54,3; 66,7)
Não fumador	42,3 (22,1; 65,5)	32,4 (18,5; 50,3)	47,0 (34,7; 59,6)	35,6 (23,8; 49,5)	39,3 (33,3; 45,7)
<b>Feminino</b>					
Fumador atual	33,1 (21,0; 48,0)	12,3 (7,3; 19,9)	7,0 (2,7; 16,7)	3,0 (1,0; 8,6)	14,4 (10,0; 20,3)
Alguma vez fumador	51,0 (34,4; 67,3)	25,1 (13,1; 42,6)	21,6 (15,4; 29,4)	13,5 (5,9; 27,9)	28,3 (21,3; 36,6)
Não fumador	49,0 (32,7; 65,6)	75,9 (57,4; 86,9)	78,4 (70,6; 84,6)	86,5 (72,1; 94,1)	71,7 (63,4; 78,7)
<b>Total</b>					
Fumador atual	30,2 (21,4; 40,9)	20,4 (12,9; 30,7)	10,9 (6,8; 17,1)	6,0 (3,1; 11,5)	17,9 (12,5; 25,0)
Alguma vez fumador	54,2 (40,7; 67,0)	45,1 (37,1; 53,5)	36,0 (30,2; 42,2)	32,8 (24,5; 42,3)	42,9 (36,6; 49,4)
Não fumador	45,8 (33,0; 59,3)	54,9 (46,5; 62,9)	64,0 (57,8; 69,8)	67,2 (57,7; 75,5)	57,1 (50,6; 63,4)

Estimativa ajustada à população, com intervalo de confiança a 95% entre parênteses. Resultados não ajustados referentes à amostra de respondedores são apresentados no anexo eletrónico.

Na **tabela 2a** (anexo eletrónico) apresentam-se as prevalências não ajustadas da DPOC por género e carga tabágica, com valores de 20,2% (IC 95%: 17,4; 23,3) e de 9,5% (IC 95%: 7,6; 11,9), respetivamente para os estadios I+ e II+. Globalmente, a estimativa ajustada da prevalência da DPOC na população foi de 14,2% (IC 95%: 11,1; 18,1) para o estadio GOLD I+, com valores de 18,7% (IC 95%: 12,6; 26,8) no sexo masculino e de 10,5% (IC 95%: 7,5; 14,7) no sexo feminino (**tabela 4**). Nos indivíduos que reportaram sintomas respiratórios a prevalência estimada para a população para o estadio I+ foi superior, com valores de 19,9% (IC 95%: 8,7; 39,3) nos participantes com tosse crónica, de 21,7% (IC 95%: 13,1; 33,7) para a existência de expetoração crónica, de 23% (IC 95%: 17,3; 29,8) para pieira e de 22,7% (IC 95%: 11,5; 39,9) para dispneia (valores não apresentados). Para o estadio GOLD II+ a prevalência estimada da DPOC foi de 7,3% (IC 95%: 4,7; 11,3) e de 1,4% (IC 95%: 0,23; 2,47) para o estadio GOLD III+, com registo de valores mais elevados

na população mais idosa (+ 70 anos: 5%) e ausente no grupo 40-49 anos (**figs. 2 e 3**).

De acordo com os dados apresentados na **tabela 4**, a estimativa de prevalência da DPOC na população foi de 9,2% (IC 95%: 5,9; 14,0) para o estadio GOLD I+ nos não fumadores, verificando-se um aumento com a carga tabágica (UMA), atingindo 27,4% (IC 95%: 18,5; 38,5) nos indivíduos com hábitos tabágicos  $\geq 20$  UMA. Do mesmo modo, para o estadio GOLD II+ a estimativa de prevalência na população foi de 4,3% (IC 95%: 2,6; 7,1) nos não fumadores e de 15,4% (IC 95%: 7,9; 27,8) nos participantes com hábitos tabágicos  $\geq 20$  UMA.

A prevalência global estimada de diagnóstico médico prévio da DPOC na população foi muito mais baixa do que a detetada através da espirometria (6,3 versus 14,2%). A prevalência da DPOC com base no diagnóstico médico prévio não mostrou associação com o aumento da carga tabágica (**tabela 4**).

**Tabela 4** Estimativa da prevalência de DPOC na população de acordo com os estadios GOLD I+ e II+, e diagnóstico médico prévio por sexo e carga tabágica (UMA)

	Não fumadores	0-10 UMA	10-20 UMA	20 + UMA	Total
<b>GOLD estadio I+</b>					
Masculino	11,2 (5,5; 21,5)	19,8 (6,8; 45,4)	8,6 (2,2; 28,1)	27,9 (20,4; 40,0)	18,7 (12,6; 26,8)
Feminino	8,2 (4,5; 12,2)	5,0 (0,9; 22,9)	22,6 (6,3; 55,7)	26,0 (8,1; 58,3)	10,5 (7,5; 14,7)
Total	9,2 (5,9; 14,0)	11,5 (4,7; 25,4)	13,4 (6,4; 26,0)	27,4 (18,5; 38,5)	14,2 (11,1; 18,1)
<b>GOLD estadio II+</b>					
Masculino	3,7 (1,4; 9,6)	3,6 (0,7; 17,0)	3,3 (0,5; 18,1)	17,2 (8,6; 31,5)	9,1 (4,4; 17,7)
Feminino	4,6 (2,7; 7,6)	3,3 (0,7; 14,6)	22,6 (6,3; 55,7)	10,4 (3,5; 27,2)	5,8 (3,8; 8,8)
Total	4,3 (2,6; 7,1)	3,4 (1,3; 8,6)	9,9 (3,4; 25,4)	15,4 (7,9; 27,8)	7,3 (4,7; 11,3)
<b>Diagnóstico médico prévio</b>					
Masculino	1,3 (0,4; 4,3)	3,5 (0,4; 23,2)	21,3 (5,0; 58,2)	9,8 (5,1; 18,1)	6,8 (3,8; 11,8)
Feminino	5,0 (3,1; 8,1)	8,4 (3,6; 18,3)	10,9 (3,1; 32,2)	6,0 (1,6; 20,3)	5,8 (4,4; 7,6)
Total	3,9 (2,2; 6,7)	6,2 (2,4; 15,0)	17,1 (4,8; 45,7)	8,8 (5,9; 12,9)	6,3 (4,7; 8,3)

Estimativa ajustada à população, com intervalo de confiança a 95% entre parênteses. Resultados não ajustados referentes à amostra de respondedores são apresentados no anexo eletrónico.



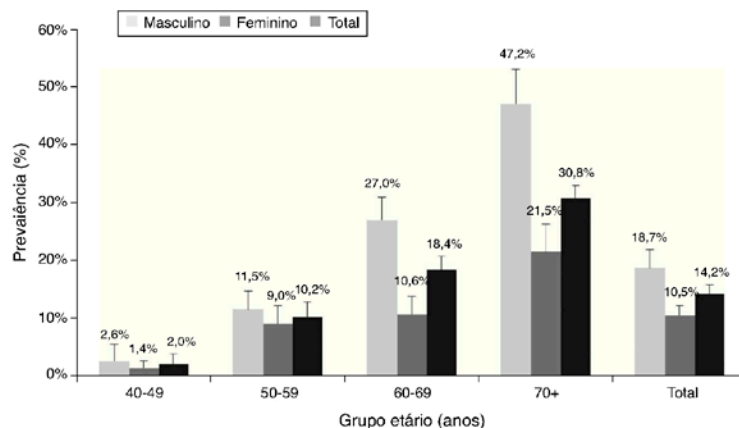


Figura 2 Prevalência de DPOC no estadio GOLD I+ por idade e sexo.

Do total de participantes com o diagnóstico de DPOC efetuado por espirometria, 86,8% não referiram ter diagnóstico médico prévio (subdiagnóstico). Por outro lado, no grupo de indivíduos que referiam ter diagnóstico médico prévio da DPOC, em 61,2% dos casos, o mesmo não foi confirmado pela espirometria (sobrediagnóstico).

### Discussão

A principal conclusão do nosso estudo é que a DPOC é uma doença muito prevalente na região de Lisboa (Portugal), com uma prevalência estimada de 14,2% em adultos com 40 ou mais anos.

A prevalência global da DPOC definida pelo GOLD foi superior no sexo masculino comparativamente ao sexo feminino. A prevalência da DPOC aumentou com a idade e hábitos tabágicos, sendo a prevalência estimada mais elevada no sexo masculino (47,2%) com 70 ou mais anos. Os nossos resultados confirmam níveis elevados de subdiagnóstico (86,8%) e valores inesperadamente elevados de prevalência nos não fumadores (9,2%).

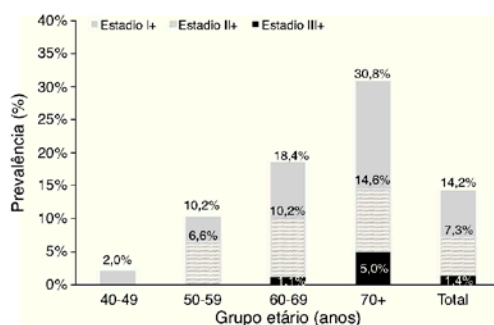


Figura 3 Estimativa de prevalência da DPOC por idade e gravidade.

A quantificação da prevalência da DPOC é importante para documentar os efeitos desta patologia na incapacidade, qualidade de vida e custos de saúde que lhe estão associados, mas também para alertar os governos e as autoridades de saúde pública de forma a que o seu planeamento se adeque à crescente procura de cuidados assistenciais<sup>8,10</sup>. A iniciativa BOLD desenvolveu métodos normalizados para estimar a prevalência da DPOC e obter informação sobre os fatores de risco. O primeiro estudo BOLD, reportando a prevalência mundial da DPOC, mostrou heterogeneidade entre os países e entre os géneros. Adicionalmente, os valores de prevalência encontrados revelaram-se superiores aos disponíveis anteriormente<sup>8</sup>.

O estudo BOLD na região de Lisboa é o primeiro estudo de prevalência português, implementado internacionalmente, com metodologia uniformizada, e que permite uma comparação entre países. O ponto forte do nosso estudo foi a utilização do protocolo BOLD, com o seu método rigoroso não só para obtenção da precisão máxima e completude do inquérito, mas também com uma elevada qualidade da espirometria pós-BD. Esta metodologia permite garantir que os resultados são comparáveis com outros estudos BOLD<sup>10</sup>.

Uma das limitações a apontar a este estudo é a sua baixa taxa de resposta (27%).

Este achado pode justificar-se por uma eventual atitude reativa dos participantes face ao elevado número de telefonemas usualmente efetuados pelas empresas de marketing em Portugal. No entanto, a nossa taxa de resposta foi semelhante à publicada por outros estudos BOLD (Vancouver e Kentucky)<sup>8</sup> que também usaram como metodologia de recrutamento dos participantes a técnica de marcação aleatorizada de dígitos (*Random-Digit-Dialling* [RDD]).

Para garantir que a amostra estudada era representativa da população alvo foi recolhida informação mínima dos não respondedores, de forma a que ambos os grupos (respondedores e não respondedores) se pudessem comparar. Não se encontraram diferenças entre os grupos no que diz respeito à idade, fatores de risco e história clínica, excetuando quanto ao género. Assim, de forma a ultrapassar a elevada taxa de não resposta e as diferenças entre géneros, foram

efetuados mais telefonemas para se obter uma resposta de pelo menos 300 homens e 300 mulheres. Por último, e a fim de ultrapassar o possível viés de resposta, os resultados de prevalência foram ajustados à população alvo<sup>10</sup>.

Antes de os resultados deste estudo BOLD estarem disponíveis, a prevalência oficial da DPOC em Portugal era de 5,34%, com base num estudo efetuado em 2002<sup>6</sup>. Os dados do BOLD para Lisboa (Portugal) mostraram valores de prevalência da DPOC mais elevados (14,2%). Até esta data, todos os projetos e planos de ação relacionados com a DPOC tiveram por base os valores de prevalência anteriores, traduzindo portanto uma subestimação do real impacto desta doença.

Uma vez que as metodologias utilizadas nos 2 estudos (estudo de 2002 e estudo atual) foram diferentes, os seus resultados não são comparáveis<sup>14</sup>. No que diz respeito ao estudo de 2002, alguns aspetos metodológicos inviabilizam esta comparação. Efetivamente, neste estudo a população abordada foi diferente, tendo sido restritiva relativamente ao intervalo etário, ao critério de diagnóstico usado para diagnosticar e estadiar a DPOC (sem realização de espirometria pós-BD) e também no que diz respeito às equações de referência utilizadas.

Comparando os nossos resultados com outros estudos BOLD internacionais concluímos que a prevalência portuguesa da DPOC foi inferior à de alguns países<sup>2,8,16-19</sup>, ainda que semelhante à prevalência noutros países da Europa como a Alemanha (13,2%)<sup>20</sup> e a Suécia (16,2%)<sup>21</sup>. Estas diferenças podem ser atribuídas a diferentes hábitos tabágicos das populações estudadas ou possivelmente a outros fatores de risco, não analisados neste manuscrito e que necessitam de investigação adicional (p. ex. exposição ocupacional a biomassas ou poluição do ar).

Neste estudo foram usadas as equações NHANES III para estimar a prevalência da DPOC estadio II+ de forma a permitir comparações com outros países. No entanto, convém salientar que a escolha adequada das equações é uma questão controversa e pode influenciar as estimativas obtidas.

Nos nossos resultados verificou-se que a prevalência da DPOC aumenta com a idade, mostrando-se mais elevada acima dos 70 anos. De notar que com o aumento da idade a prevalência no sexo masculino é 2 vezes o valor da prevalência no sexo feminino para o mesmo grupo etário, refletindo provavelmente a prevalência de fumadores e o efeito cumulativo do tabaco ao longo dos anos. Tendo em conta que o estadio I+ da DPOC foi definido pelo critério fixo de uma razão  $FEV_1/FVC < 0,7$  e que esta razão diminui com a idade em indivíduos saudáveis<sup>22</sup>, os elevados valores de prevalência registados nos indivíduos mais velhos poderão significar que existe um sobrediagnóstico desta patologia, nos escalões etários mais elevados (47,2% no estadio I+ versus 17,2% no estadio II+). Contudo, contra esta análise temos a apontar a constatação da mesma tendência de prevalência elevada da DPOC no estadio II+ nos indivíduos mais velhos, ainda que menos pronunciada.

No sexo feminino e para uma carga tabágica de 10-20 UMA, a prevalência da DPOC encontrada para os estadios GOLD I+ e II+ foi exatamente a mesma (tabela 4), o que significa que na amostra em estudo não houve participantes do sexo feminino com  $FEV_1/FVC < 0,7$  e  $FEV_1 > 80\%$  do valor previsto. Apesar de pouco prováveis, estes dados foram os encontrados, tendo sido verificados e reconfirmados.

Conforme constatado noutros estudos<sup>8,15,18-20</sup>, verificou-se também uma associação positiva de prevalência crescente com o aumento da carga tabágica, sugerindo que os hábitos tabágicos são um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença<sup>12</sup>. Acima de 20 UMA a prevalência da DPOC duplicou (27,4 versus 14,2%), o que representará certamente um maior impacto na utilização de recursos de saúde e custos associados<sup>23</sup>.

Outro ponto importante deste estudo foi a estimativa da prevalência de 17,9% de fumadores atuais em adultos portugueses com mais de 40 anos. Estes resultados estão em concordância com a prevalência oficial (17,2%) obtida através do Inquérito Nacional de Saúde 2005/2006<sup>24</sup>. Os valores mais elevados de prevalência de hábitos tabágicos registaram-se no grupo etário (40-49 anos) das mulheres mais novas, o que, no que diz respeito a projeções para o futuro aponta para um aumento da DPOC no sexo feminino, e também para a necessidade crescente de abordar os adolescentes e as mulheres jovens nas campanhas de cessação tabágica. Relativamente aos não fumadores, registaram-se valores inesperadamente elevados de prevalência da DPOC (9,2%), o que pode sugerir um sobrediagnóstico associado ao diagnóstico espirométrico. Ainda assim, uma prevalência da DPOC de 4,3% no estadio II+ parece apontar para a existência de outros fatores de risco que devem vir a ser investigados (p. ex. exposição a biomassas em zonas rurais, infeções do trato respiratório na infância, história de tuberculose). Por outro lado, para alguns indivíduos, estes valores elevados de prevalência podem também estar associados a asma com remodelação das pequenas vias aéreas<sup>8</sup>. Resultados semelhantes foram descritos noutros países<sup>5</sup>.

O achado de valores mais elevados de prevalência da DPOC em indivíduos sintomáticos comparativamente à prevalência da DPOC na população geral era esperado<sup>12</sup>, devendo alertar os médicos dos cuidados de saúde primários para a necessidade de realizar espirometrias em doentes sintomáticos.

Neste estudo encontrou-se uma grande discrepância entre a presença de obstrução das vias aéreas definida pelos critérios GOLD e a prevalência de diagnósticos médicos prévios à realização da espirometria. No total, apenas 6,3% dos participantes referiram diagnóstico médico prévio de DPOC, tendo-se registado 14,2% de casos com DPOC estadio GOLD I+. Esta diferença mostra-se de maior dimensão se tivermos por base o nível de concordância entre o diagnóstico médico prévio de DPOC e o diagnóstico obtido por espirometria. Na realidade apenas 13,2% dos diagnósticos efetuados com base na espirometria coincidiam com a referência ao diagnóstico prévio (subdiagnóstico). Estes resultados estão de acordo com os resultados de Espanha em que apesar de uma eventual diminuição da prevalência da DPOC se continuam a verificar elevados níveis de subdiagnóstico<sup>25-27</sup>. Além disso, no nosso estudo, 61,2% dos casos reportados pelos participantes como tendo diagnóstico prévio de DPOC o mesmo não se veio a confirmar após a realização da espirometria (sobrediagnóstico). Estes dados revelam, claramente, um elevado nível de erro no diagnóstico e a urgência em aumentar o conhecimento dos médicos sobre o diagnóstico da DPOC e a necessidade de aumentar o recurso à espirometria, particularmente em indivíduos sintomáticos.



## Conclusões

A prevalência estimada de 14,2% demonstra que a DPOC é uma doença comum na região de Lisboa. Os elevados valores de prevalência da DPOC encontrados, associados a uma elevada proporção de doença subdiagnosticada, salientam não só a importância da sensibilização para a DPOC que deve ser dirigida aos profissionais de saúde, mas também a necessidade de aumentar a utilização da espirometria no âmbito dos cuidados de saúde primários.

Apesar de a idade e os hábitos tabágicos permanecerem como os fatores de maior risco para a DPOC, deverão ser investigados, em estudos futuros, outros fatores de risco que possam contribuir para a presença desta patologia em não fumadores.

## Financiamento

O projeto BOLD em Portugal foi conduzido pela Sociedade Portuguesa de Pneumologia em colaboração com o Centro de Coordenação sediado no *Imperial College*, Reino Unido, e foi patrocinado pela Boehringer Ingelheim e pela Pfizer.

## Conflito de interesses

O projeto BOLD em Portugal foi conduzido pela Sociedade Portuguesa de Pneumologia em colaboração com o Centro de Coordenação sediado no *Imperial College*, Reino Unido, e foi patrocinado pela Boehringer Ingelheim e pela Pfizer.

## Agradecimentos

Os investigadores do BOLD gostariam de agradecer aos seguintes intervenientes:

- Sonia Buist (Oregon Health and Sciences University, Portland, Oregon, Estados Unidos), William Vollmer, Mary Ann McBurnie e Suzanne Gillespie (Kaiser Permanente Center for Health Research, Portland, Oregon, Estados Unidos) e Robert Jensen (Latter Day Saints Hospital, Salt Lake City, Utah, Estados Unidos) por todo o apoio prestado a Fátima Rodrigues e Hermínia Dias no protocolo BOLD, incluindo a certificação dos questionários e espirometrias e a validação dos questionários para a língua portuguesa.
- Ao pessoal do Co-ordinating Centre no Reino Unido, especialmente a Richard Hooper, Anamika Jithoo e Sonia Coton.
- Entrevistadores certificados: Ana Bandarra, Andreia Machado, João Silva, Tânia Fonseca e Ângela Antunes.
- Médicos certificados: Inês Faria, Ana Sofia Oliveira, Márcia Man, Patrícia Garrido, Ana Margarida Alves e Susana Carreira, pela sua participação na revisão dos questionários em conjunto com Fátima Rodrigues e submissão da informação ao *BOLD UK Centre*;
- Técnicos de cardiopneumologia certificados: Ana Cristina Lutas, Ana Sofia Cachola, Andreia Carina de Jesus Colaço, Andreia Descalço, Cátia Lígia Oliveira, Cláudia Pereira, Daniela Ricardo, Joana Quaresma, Marta Landeiro, Sara Matos, Sara Serranho e Susana Filipa Gomes Marcelino, da

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa/Instituto Politécnico de Lisboa.

Os investigadores do BOLD gostariam ainda de agradecer ao Prof. António Gouveia pelo suporte estatístico e a Carlos Capela, como gestor do projeto por parte do patrocinador, e a todos os envolvidos da Boehringer Ingelheim Portugal e Pfizer pela sua colaboração neste projeto.

## Apêndice. Material adicional

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrónica disponível em [doi:10.1016/j.rppneu.2012.11.004](https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2012.11.004).

## Bibliografia

1. World Health Organization. World Health Statistics 2008 [Internet]. June 2009 [consultado 20 Mai 2008; citado Jun 2011]. Disponível em: <http://www.who.int/whosis/whostat/2008/en/index.html>
2. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27:188–207.
3. Raftery C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev*. 2009;18:213–21.
4. Schirmer L, Lamprecht B, Vollmer WM, Allison MJ, Studnicka M, Jensen RL, et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: Results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest*. 2007;131:29–36.
5. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never-smokers: Results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139:752–63.
6. Cardoso J, Reis Ferreira J, Almeida J, Santos JM, Rodrigues F, Matos MJ. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Portugal. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;A110.
7. Instituto Nacional de Estatística. Dados para 2008-2010; [acesso 15 Fev 2011]. Disponível em: [www.inec.pt/portal](http://www.inec.pt/portal)
8. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al., BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): A population-based prevalence study. *Lancet*. 2007;370:741–50.
9. Burden of Lung Disease Initiative (BOLD) [Internet]. 2011 [citado Abr 2011; consultado Abr 2011]. Disponível em: <http://www.boldstudy.org/>
10. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, Weiss KB, Lee TA, Menezes AM, et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and design. *COPD*. 2005;2:277–83.
11. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1107–36.
12. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al., Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:532–55.
13. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:179–87.
14. Cerveri I, de Marco R. What makes large epidemiological studies comparable? *Eur Respir J*. 2010;36:720–1.

## Prevalência da doença pulmonar obstrutiva crônica em Lisboa, Portugal: estudo Burden of Obstructive Lung Disease 105

15. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study. *Lancet*. 2005;366:1875–81.
16. Methvin JN, Mannino DM, Casey BR. COPD prevalence in southeastern Kentucky: The burden of lung disease study. *Chest*. 2009;135:102–7.
17. Idolor LF, de Guia TS, Francisco NA, Roa CC, Ayuyao FG, Tady CZ, et al. Burden of obstructive lung disease in a rural setting in the Philippines. *Respirology*. 2011;16:1111–8.
18. Benediktsdóttir B, Gudmundsson G, Jörundsdóttir KB, Vollmer W, Gislason T. Prevalence of COPD in Iceland - the BOLD study. *Laeknabladid*. 2007;93:471–7.
19. Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS, et al. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133:2609–14.
20. Vanfleteren LE, Franssen FM, Wesseling G, Wouters EF. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Maastricht, the Netherlands. *Respir Med*. 2012;106:871–4.
21. Danielsson P, Ólafsdóttir IS, Benediktsdóttir B, Gislason T, Janson C. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Uppsala, Sweden - the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study: Cross-sectional population-based study. *Clin Respir J*. 2012;6:120–7.
22. Vollmer WM, Gislason T, Burney P, Enright PL, Gulsvik A, Kocbas A, et al. Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: Results from the BOLD study. *Eur Respir J*. 2009;34:588–97.
23. Llor C. Prevalence and impact of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Hot Topics Respir Med*. 2010;5:9–12.
24. Instituto Nacional de Estatística e Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Inquérito Nacional Saúde 2005/2006; p. 253.
25. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118:981–9.
26. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863–8.
27. Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Duran-Tauleria E, Muñoz L, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: A repeated cross-sectional survey 1997-2007. *Eur Respir J*. 2010;36:758–65.

### ESTUDO 3

C. Bárbara, J. Moita, J. Cardoso, R. Costa, R. Redondeiro e M. Gaspar - A importância da dispneia no diagnóstico da doença pulmonar obstrutiva crónica — uma análise descritiva de uma coorte estável em Portugal (ensaio clínico SAFE) - Rev Port Pneumol. 2011;17(3):131—138

<https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2011.03.004>

O autor participou na concepção, execução, interpretação dos resultados e redação do estudo



Rev Port Pneumol. 2011;17(3):131–138



revista portuguesa de  
**PNEUMOLOGIA**  
portuguese journal of pulmonology  
[www.revportpneumol.org](http://www.revportpneumol.org)



## ARTIGO ORIGINAL

# A importância da dispneia no diagnóstico da doença pulmonar obstrutiva crónica – uma análise descritiva de uma coorte estável em Portugal (ensaio clínico SAFE)

C. Bárbara<sup>a,\*</sup>, J. Moita<sup>b</sup>, J. Cardoso<sup>c</sup>, R. Costa<sup>d</sup>, R. Redondeiro<sup>e</sup> e M. Gaspar<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Pneumologia II do Centro Hospitalar de Lisboa Norte, E.P.E. - Hospital Pulido Valente, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Coimbra E.P.E., Coimbra, Portugal

<sup>c</sup> Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E. - Hospital Santa Marta, Lisboa, Portugal

<sup>d</sup> Serviço de Pneumologia, Hospital Fernando Fonseca, Lisboa, Portugal

<sup>e</sup> Departamento de Medicina, Boehringer Ingelheim Lda., Lisboa, Portugal

Recebido em 23 de junho de 2010; aceite em 11 de janeiro de 2011

Disponível na Internet em 13 de abril de 2011

## PALAVRAS-CHAVE

Doença pulmonar obstrutiva crónica;  
Dispneia;  
Comorbilidades

## Resumo

**Introdução:** Este estudo teve como objectivo determinar os principais sintomas percebidos pelos doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) numa coorte de doentes que participaram num grande ensaio clínico, que avaliou o tiotrópio e que decorreu em Portugal. **População e métodos:** A caracterização dos sintomas, no momento de avaliação basal dos doentes foi efectuada através do recurso a um questionário padronizado. Os doentes foram inquiridos quanto aos principais sintomas que tinham levado ao diagnóstico e também quanto ao sintoma actual mais problemático.

**Resultados:** Os resultados foram obtidos de 298 doentes, maioritariamente masculinos (95%), que apresentavam, uma média (desvio padrão) de volume expiratório forçado no primeiro segundo basal de 1,1 (0,4) L (40,6 [13,3] % do valor preditivo), uma duração média da doença de 14,4 (10,1) anos e uma carga tabágica de 55,1 (25,3) unidades maço ano. A dispneia foi o sintoma mais frequentemente reportado, como tendo sido o sintoma que levou ao diagnóstico da doença (55,0% de doentes), seguindo-se-lhe a tosse (33,2%). A dispneia foi também o sintoma actual mais problemático (82,6%), seguindo-se-lhe também a tosse (8,4%). A presença de dispneia ou tosse foi independente da gravidade da DPOC. As comorbilidades mais frequentemente reportadas foram as doenças cardiovasculares (49% dos doentes), gastrointestinais (20%) e metabólicas (16%), principalmente a diabetes mellitus.

\* Autor para correspondência.

Correio electrónico: [cristina.barbara@chln.min-saude.pt](mailto:cristina.barbara@chln.min-saude.pt) (C. Bárbara).



# KEYWORDS

Chronic obstructive pulmonary disease;  
Dyspnoea;  
Comorbidades

**Conclusões:** Esta análise confirma a importância da dispneia como o sintoma mais comum que leva ao diagnóstico inicial da DPOC e o sintoma actual mais problemático para os doentes. As comorbidades são comuns entre os doentes com DPOC, pelo que a espirometria deve ser realizada nos doentes que apresentem dispneia associada às patologias mais frequentes.  
© 2011 Publicado por Elsevier España, S.L. em nome da Sociedade Portuguesa de Pneumologia.

## The importance of dyspnoea in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease – a descriptive analysis of a stable cohort in Portugal (SAFE trial)

### Abstract

**Introduction:** The aim of this study was to determine patient-perceived characteristics of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in patients participating in a large trial evaluating tiotropium bromide.

**Patients and methods:** Baseline symptoms were assessed by means of a standardized questionnaire. Patients reported symptoms that led to diagnosis as well as their current most troublesome symptom.

**Results:** Data were obtained from 298 patients, mostly male (95%), with mean (standard deviation) baseline forced expiratory volume in 1 second of 1.1 (0.4) L (40.6 [13.3] % of predicted), mean disease duration of 14.4 (10.1) years and smoking history of 55.1 (25.3) pack-years. Dyspnoea was the most frequently reported symptom leading to COPD diagnosis (55.0% of patients), followed by cough (33.2%). Dyspnoea was also the current most troublesome symptom (82.6%), followed by cough (8.4%). The presence of dyspnoea or cough was independent of COPD severity. The most commonly reported co-morbidities were cardiovascular disorders (49% of patients), gastrointestinal disorders (20%) and metabolic disorders (16%), mainly diabetes mellitus.

**Conclusions:** This analysis confirms the importance of dyspnoea as the most common symptom leading to initial COPD diagnosis and the symptom most troublesome to patients. Co-morbidities are common among COPD patients, and hence spirometric testing is appropriate in a patient who presents with dyspnoea associated with such a condition.

© 2011 Published by Elsevier España, S.L. on behalf of Sociedade Portuguesa de Pneumologia.

## Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) tem vindo progressivamente a ser reconhecida como um desafio *major* de saúde pública<sup>1</sup>, sendo caracterizada por uma limitação crónica do débito respiratório, geralmente associada aos sintomas de tosse, aumento da produção de expectoração e dispneia<sup>2</sup>. A caracterização adequada dos sintomas nos vários estádios de gravidade da doença é um passo importante não só para o diagnóstico, mas também para o tratamento.

De acordo com as linhas de orientação da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) (Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica)<sup>3</sup>, o diagnóstico e a gravidade da DPOC são definidos através de parâmetros de função pulmonar. Apesar da caracterização clínica da doença estar bem estabelecida, ainda é necessário um maior conhecimento acerca do curso natural dos sintomas de acordo com os vários estádios de gravidade da doença.

Este estudo teve como objectivo identificar, de acordo com a gravidade da doença, as principais características sintomáticas percebidas pelos doentes, que conduziram ao diagnóstico de DPOC, numa coorte de doentes que participaram num ensaio clínico do brometo de tiotropio. O objectivo desta sub-análise foi identificar, de acordo com a gravidade da doença, não só os sintomas mais frequentes, mas também o/os mais problemático/s.

## Doentes e métodos

### Desenho do estudo

Foram avaliados trezentos e onze doentes com DPOC, no âmbito de um ensaio clínico que avaliou o brometo de tiotropio. Este ensaio denominado *SPIRIVA Assessment of Forced Expiratory volume in 1 second* (SPIRIVA Avaliação do Volume do Débito Respiratório Forçado no primeiro segundo) (SAFE; ensaio # 205.282), tratou-se de um estudo prospectivo, multi-cêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e de grupos paralelos, desenhado para determinar se o efeito na função pulmonar de tiotropio inalado na dose de 18 µg, uma vez ao dia, ao longo de 12 semanas, era afectado pelo tabagismo<sup>4</sup>. Para o efeito, participaram, neste ensaio clínico trinta e um serviços de pneumologia portugueses. O ensaio foi aprovado pelas Comissões de Ética e Conselhos de Administração locais. Todos os doentes prestaram o seu consentimento informado por escrito antes do início de qualquer procedimento relacionado com o ensaio.

O objectivo primário foi a avaliação das alterações no vale do volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV<sub>1</sub>) após 12 semanas de tratamento<sup>4</sup>.

Durante a visita inicial de recrutamento, a avaliação dos doentes incluiu a recolha de dados demográficos, história clínica e tabágica, diagnósticos e terapêuticas



concomitantes e exame físico, incluindo também testes de estudo da função pulmonar.

Os grupos do ensaio foram formados por doentes externos dos dois sexos com idades  $\geq 40$  anos e diagnóstico clínico de DPOC, conforme definido pela *American Thoracic Society* (ATS)<sup>5</sup>. Como critérios de inclusão os doentes tinham que apresentar uma carga tabágica de pelo menos 10 Unidades Maço Ano, obstrução das vias respiratórias clinicamente estável e DPOC moderada a muito grave, definida por um valor de FEV<sub>1</sub> pré broncodilatação  $\leq 70\%$  do valor previsto com um valor de FEV<sub>1</sub>/capacidade vital forçada (FVC)  $\leq 70\%$ . Esta definição de gravidade da DPOC estava em conformidade com as guidelines GOLD à data em que o ensaio foi desenhado (2002)<sup>3</sup>, onde se preconizava a utilização do valor de FEV<sub>1</sub> pré broncodilatação e não o seu valor pós broncodilatação. Os doentes eram excluídos se fossem considerados como estando em risco de DPOC (ou seja com função pulmonar normal associada a tosse e expectoração), novamente segundo as recomendações GOLD datadas de 2002<sup>3</sup>. Outros critérios de exclusão foram: história de asma, rinite alérgica, atopia, história recente (6 meses ou menos) de enfarte do miocárdio, arritmia instável e qualquer patologia clinicamente significativa que pudesse colocar o doente em risco devido à sua participação no ensaio. Os doentes com  $\geq 3$  exacerbações de DPOC no ano anterior ou uma exacerbação/infeção das vias respiratórias inferiores nas 6 semanas anteriores à aleatorização foram também excluídos.

Nenhum dos doentes tinha sido tratado anteriormente com tiotrópico.

#### Avaliação dos sintomas

Nesta análise, foi avaliado o primeiro sintoma que levou ao diagnóstico de DPOC e o sintoma mais problemático para o doente, no momento do recrutamento.

O primeiro sintoma que levou ao diagnóstico da DPOC foi investigado através da análise dos processos clínicos dos doentes onde se encontrava a história clínica de cada doente.

O sintoma mais problemático mais frequente, incluindo pieira, falta de ar (dispneia), tosse e sensação de opressão torácica, foi avaliado através da aplicação de um questionário padronizado no momento da aleatorização (vide Apêndice para detalhes adicionais). Cada investigador preencheu este questionário, proporcionando assim uma avaliação do sintoma mais problemático para o doente, com base no seu estado de saúde na semana anterior à prestação da informação. Nesta avaliação, a gravidade de cada sintoma foi classificada como ligeira (sintoma percebido mas facilmente tolerado), moderada (sintoma causando desconforto suficiente para interferir com a actividade quotidiana) ou grave (sintoma provocando incapacidade para trabalhar ou realizar as tarefas diárias). A avaliação dos sintomas foi realizada antes da realização da espirometria.

#### Análise espirométrica

As avaliações espirométricas basais foram efectuadas entre as 07:00h e as 10:00h, duas semanas antes da aleatorização. As manobras espirométricas foram realizadas em triplicado,

tendo sido registados os valores de FEV<sub>1</sub> e FVC mais elevados. Estas avaliações foram realizadas num espirómetro Dataspir 120C (Sibelmed, Barcelona, Espanha) de acordo com os critérios da ATS<sup>6</sup>. Os valores previstos da normalidade para o FEV<sub>1</sub> e a FVC decorreram da aplicação de equações de referência europeias<sup>7</sup>.

#### Análise estatística

A análise dos dados foi baseada na *coorte* de doentes incluídos na análise primária dos doentes. O sistema Oracle Clinical foi utilizado para gerir a base de dados e a análise estatística foi realizada utilizando o software SAS (Instituto SAS, versão 8.2). Foi realizada uma análise descritiva dos doentes de acordo com o questionário utilizado.

Os resultados são apresentados como média e desvio padrão (DP). As comparações estatísticas foram efectuadas com o recurso ao teste *t Student* para dados paramétricos, testes Mann Whitney *U* para dados não-paramétricos e teste  $\chi^2$  para dados descritivos. Foi considerado significativo um  $p < 0,05$ .

#### Resultados

Foram aleatorizados para tratamento, um total de 311 doentes de 31 centros. Destes, 13 doentes foram excluídos da análise, após a aleatorização devido aos seguintes motivos: 7 alteraram o hábito tabágico durante o ensaio e 6 não preenchiam os critérios de inclusão quando foram reavaliados na visita basal. Assim, foram incluídos na análise 298 doentes cujas características se encontram discriminadas no [Tabela 1](#), de acordo com a gravidade basal. Os doentes eram maioritariamente do sexo masculino e apresentavam DPOC moderada a muito grave, conforme definido pelos estádios GOLD, mas utilizando os valores de FEV<sub>1</sub> pré broncodilatação.

A dispneia foi o sintoma que levou ao diagnóstico de DPOC, reportado com maior frequência, ocorrendo em 55% dos doentes. Foi também o sintoma mais frequente que levou ao diagnóstico em todos os estádios da doença, excepto no estágio moderado, onde a dispneia e a tosse apresentaram uma prevalência equivalente ([Figura 1](#)). Foi também o sintoma mais problemático referido com maior frequência pelos doentes, independentemente da gravidade da doença, sendo referido por 82,6% dos doentes ([Figura 2](#)). A tosse foi o segundo sintoma mais referido que levou ao diagnóstico (em 33,2% dos doentes) ([Figura 1](#)), sendo também o segundo sintoma mais problemático (8,4%) ([Figura 2](#)). No grupo de gravidade moderada, a frequência da tosse e da dispneia foram semelhantes no momento do diagnóstico, tal como já referimos ([Figura 1](#)). No entanto, quando comparada com a dispneia, a tosse apresentou um padrão de frequência inverso ([Figura 2](#)), se considerarmos a gravidade da doença. De assinalar que apenas 5% dos doentes relataram expectoração como o primeiro sintoma que levou ao diagnóstico ([Figura 1](#)).

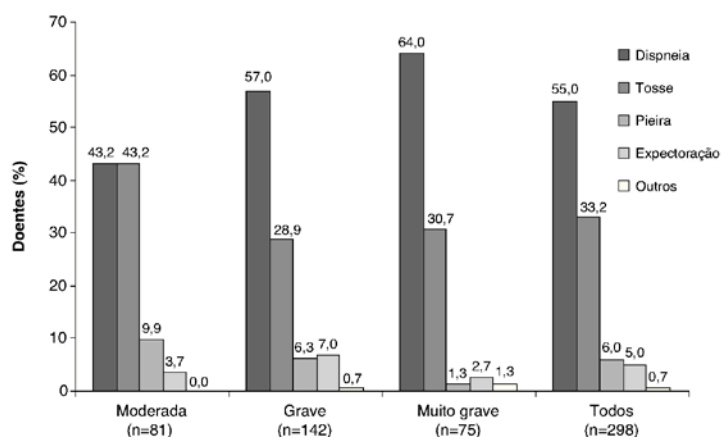
Relativamente à gravidade dos sintomas, no momento da avaliação basal, a dispneia foi ligeira ou moderada em 75,9% dos doentes, a tosse foi ligeira ou moderada em 64,3% dos doentes e a pieira relatada em 53% dos doentes ([Tabela 2](#)). Não foi observada uma associação estatisticamente

**Tabela 1** Dados demográficos de avaliação basal, em função da gravidade da doença.

	Moderada	Grave	Muito grave	Total
Nº de doentes	81	142	75	298
Sexo masculino (%)	90	99	96	96
Idade (anos) <sup>a</sup>	64,5 (9,8)	66,1 (8,3)	63,2 (8,5)	64,9 (8,9)
Duração da DPOC (anos) <sup>a</sup>	13,4 (10,8)	14,8 (10,4)	13,7 (8,8)	14,4 (10,1)
Tabagismo (UMA) <sup>a</sup>	56,7 (25,1)	54,0 (25,2)	55,6 (26,0)	55,1 (25,3)
Fumador actual (%)	23 (28,4)	38 (26,8)	14 (18,7)	75 (25,2)
FEV <sub>1</sub> (L) <sup>a</sup>	1,6 (0,3)	1,1 (0,2)	0,7 (0,1)	1,1 (0,4)
FEV <sub>1</sub> (% do previsto) <sup>a</sup>	57,7 (6,4)	39,3 (5,6)	24,5 (4,0)	40,6 (13,3)
FVC (L) <sup>a</sup>	3,0 (0,7)	2,5 (0,6)	2,0 (0,5)	2,5 (0,7)
FEV <sub>1</sub> /FVC (%) <sup>a</sup>	53,2 (9,2)	44,6 (9,4)	36,6 (9,5)	44,9 (11,1)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	27,3 (5,1)	26,9 (5,2)	24,4 (4,4)	26,4 (5,1)
Idas a Serviço de Urgência hospitalar nos últimos 12 meses <sup>a</sup>	0,5 (1,2)	0,6 (2,3)	1,1 (3,0)	0,7 (2,3)
Tratamento c/ antibióticos(%)	0,84 (0,98)	1,01 (1,21)	1,25 (1,56)	1,02 (1,26)
Tratamento com corticosteróides(%)	0,33 (0,94)	0,39 (0,83)	0,85 (2,51)	0,49 (1,47)

Abreviaturas: DPOC: doença pulmonar obstrutiva crónica; UMA: unidades maço ano; FEV<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; FVC: capacidade vital forçada; IMC: índice de massa corporal.

<sup>a</sup> Valores expressos como média (DP).


**Figura 1** Distribuição dos principais sintomas percebidos pelo doente no momento do diagnóstico inicial de DPOC, de acordo com a gravidade da doença.

significativa entre a história tabágica (fumadores actuais versus ex-fumadores) e o primeiro sintoma que levou ao diagnóstico ( $p=0,699$ ) ou com o sintoma mais problemático ( $p=0,554$ ).

Do mesmo modo, não se observou uma associação estatisticamente significativa entre o índice de massa corporal

(IMC) e o primeiro sintoma que conduziu ao diagnóstico ( $p=0,80$ ) ou com o sintoma mais problemático ( $p=0,336$ ).

Cerca de metade (49%) dos doentes incluídos no estudo apresentavam patologia cardiovascular nos últimos 5 anos, sendo este o diagnóstico concomitante mais frequente (comorbilidade), seguido por doença gastrointestinal (20%) e patologias metabólicas e/ou endócrinas (16%) (Figura 3). Entre o grupo de doentes que apresentavam comorbilidades cardiovasculares, a hipertensão arterial foi a mais frequente, estando presente em 88% do grupo global de doentes. No grupo com doença gastrointestinal, 85% tinham doença péptica; e no grupo das perturbações metabólicas 53% tinham diabetes *mellitus*. Em 14% ( $n=48$ ) dos doentes foram reportadas patologias respiratórias. Destes, 14 tinham o diagnóstico de síndrome de apneia obstrutiva do sono ou sequelas de tuberculose ( $n=8$ ), os restantes

**Tabela 2** Gravidade dos sintomas de DPOC no momento da avaliação basal (% de doentes).

	Sem sintomas	Ligeira	Moderada	Grave
Pieira	45,0	39,5	13,5	1,9
Dispneia	17,7	40,5	35,4	6,4
Tosse	33,4	48,2	16,1	2,3

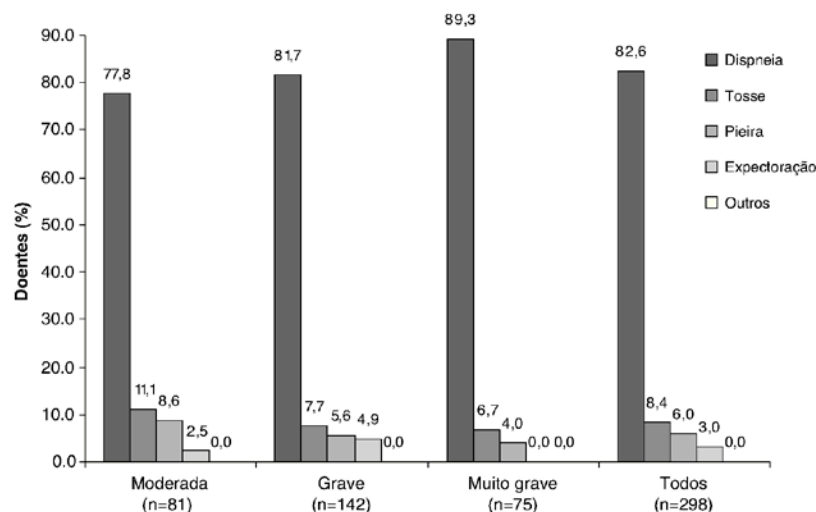


Figura 2 Sintoma mais problemático nos doentes com DPOC, de acordo com a gravidade da doença.

26 apresentavam um diagnóstico que poderia ser considerado como uma complicação da DPOC: pneumonia (n = 13), exacerbações de DPOC (n = 4), pneumotórax (n = 4), bronquiectasias (n = 3), tromboembolismo pulmonar (n = 1) e cancro do pulmão (n = 1).

No ano anterior ao ensaio, a utilização de recursos de saúde foi em média superior a uma episódio/ano de recurso ao serviço de urgência, apenas no grupo de doentes muito graves, face aos grupos moderado e grave onde estes episódios apresentaram uma menor prevalência (Tabela 1). Do mesmo modo, o grupo muito grave tendencialmente recebeu um maior número de prescrições de antibióticos ou de corticosteróides orais durante o ano anterior, face aos outros 2 grupos.

## Discussão

A análise da população estudada demonstrou que a dispneia é o sintoma mais frequente que conduz ao diagnóstico de DPOC em todos os estádios da doença, sendo igualmente o sintoma mais problemático em todos os níveis de gravidade. Estes resultados são consistentes com o conhecimento prévio de que a dispneia é o primeiro sintoma que leva um doente a procurar cuidados médicos<sup>8</sup>. Por outro lado, embora a tosse seja habitualmente o primeiro sintoma a ocorrer, usualmente é negligenciada pelos doentes<sup>8</sup>. As queixas de dispneia aumentam com o aumento da gravidade da doença. Estes resultados sugerem que a dispneia deve ser considerada como um marcador de diagnóstico da DPOC,

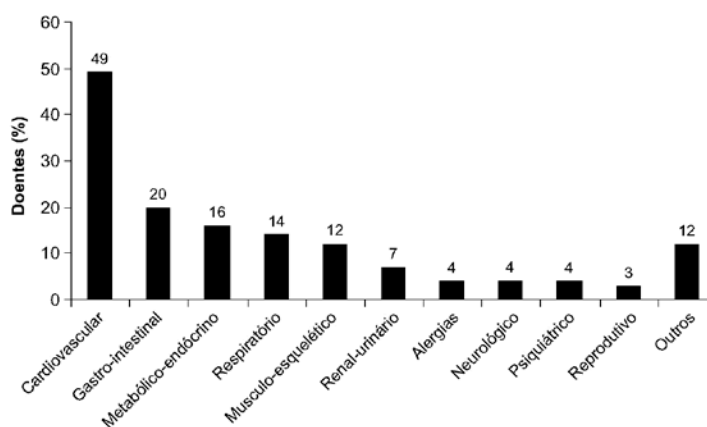


Figura 3 Principal diagnóstico concomitante.



mesmo em estádios menos graves ou moderados. Uma vez que a dispneia foi o sintoma mais problemático para os doentes com DPOC, deverá igualmente constituir um objectivo primário de tratamento.

Deve realçar-se que a tosse, o sintoma principal que levou ao diagnóstico em doentes com DPOC moderada, se revelou um sintoma relativamente menos problemático com o aumento da gravidade da doença, ao contrário da dispneia, que aumentou em todos os grupos de doença grave.

Resultados idênticos aos nossos têm sido relatados na literatura. Assim, uma sondagem realizada telefonicamente em doentes com DPOC residentes na América do Norte e na Europa referiu elevada prevalência de sensação de falta de ar nas actividades diárias<sup>9</sup>. De acordo com esta sondagem, um quinto dos doentes referiu ficar com sensação de falta de ar, mesmo quando sentados ou deitados em repouso, e 24% até mesmo quando falavam. Um terço afirmou que ficava com falta de ar quando realizava tarefas ligeiras em casa ou quando se lavava ou vestia e quase 70% ficava com falta de ar quando subia um lance de escadas. Torna-se evidente, com base nestes dados, que a DPOC tem um grande impacto como doença e que afecta muitas actividades que são fundamentais para a vida diária, como a capacidade de respirar, falar, trabalhar, dormir, ter actividade sexual e socializar. No entanto, no mesmo estudo<sup>9</sup>, os doentes com DPOC consideravam a sua doença como ligeira a moderada, apesar de sofrerem de dispneia relativamente grave. Este último dado realça as dificuldades inerentes ao diagnóstico da DPOC com base nos sintomas. Esta patologia é muitas vezes sub-diagnosticada, pelo menos parcialmente devido ao facto dos próprios doentes não reconhecerem os sintomas relevantes<sup>10</sup>. O diagnóstico de DPOC deve ser ponderado em qualquer doente que apresente tosse, dispneia ou produção de expectoração, particularmente se o doente esteve exposto a factores de risco<sup>8,11</sup>. O factor de risco mais bem estabelecido para a DPOC é a exposição ao fumo de tabaco<sup>8</sup>. Estudos epidemiológicos demonstraram que, com exposição suficiente, a maior parte dos fumadores irá eventualmente desenvolver limitações a nível respiratório<sup>12</sup>. Deste modo, um dos critérios de inclusão no presente estudo foi uma história de tabagismo positiva. Outros factores de risco incluem a poluição do ar dentro de casa, a exposição ocupacional a poeiras, gases ou fumos e influências genéticas<sup>8</sup>.

Os doentes que participaram neste ensaio clínico apresentavam DPOC moderada a muito grave, e estavam a ser tratados em centros da especialidade. Assim coloca-se a questão da incapacidade de generalização das conclusões à população geral. De facto, porque estes doentes foram seleccionados em serviços de pneumologia, correspondem a um sub-grupo de doentes com DPOC e não são completamente representativos da população com DPOC na vida real. A elevada prevalência de doentes do sexo masculino (96%) pode ter sido resultado desta selecção. Akamatsu et al demonstraram que os sintomas isolados apresentavam uma baixa sensibilidade para o diagnóstico da DPOC e recomendaram a confirmação do diagnóstico através de espirometria<sup>13</sup>. Outros estudos no entanto, demonstraram que, questionários baseados em sintomas característicos de DPOC são adequados para a população geral. Num outro estudo, um questionário com base na idade, sin-

tomas (pieira e produção de expectoração), história de tabagismo, IMC e diagnóstico anterior de doença pulmonar obstrutiva apresentou uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 45%<sup>10</sup>. Este resultado foi comparável ao obtido com outros instrumentos desenhados para utilização na população geral<sup>14</sup>. No nosso estudo, a dispneia foi o principal sintoma que conduziu ao diagnóstico de DPOC. Ao contrário, num estudo realizado a nível dos cuidados de saúde primários na Holanda, a tosse crónica registou o melhor valor preditivo para DPOC entre os fumadores<sup>15</sup>. No entanto, deve notar-se que neste estudo numa população de 169 fumadores apenas 30 apresentavam obstrução das vias aéreas; além disso, os critérios de obstrução foram um FEV<sub>1</sub> < 80% dos valores previsíveis, permitindo a inclusão de doentes com uma patologia menos grave do que os incluídos no nosso ensaio (FEV<sub>1</sub> ≤ 70% dos valores previstos).

Apesar da dispneia e da tosse serem bons factores preditores de DPOC, as *guidelines* actuais recomendam, em todos os doentes em que haja suspeita clínica de DPOC, o recurso à espirometria a fim de confirmar o diagnóstico. Por este motivo, encoraja-se a utilização da avaliação espirométrica a nível dos cuidados primários<sup>3,11</sup>.

Inesperada foi a observação de que apenas 5% dos doentes reportaram expectoração como primeiro sintoma que conduziu ao diagnóstico de DPOC. Uma possível explicação para este resultado poderá estar relacionada com dificuldade de evocação de sintomas, face à elevada duração média da doença (14,4 anos), na altura da aplicação do questionário.

Outra limitação do nosso estudo prende-se com o elevado número de comorbilidades associadas com a DPOC. É possível que, em alguns casos, estas comorbilidades possam ter introduzido algum factor de confusão na avaliação dos sintomas decorrentes da DPOC, uma vez que essas mesmas patologias podem por si próprias ser indutoras de sintomas idênticos aos da DPOC. Particularmente as perturbações respiratórias, que foram relatadas em 14% dos doentes, na maioria dos casos poderiam ter conduzido a sintomas relacionados com complicações da DPOC. No entanto, estas situações requerem algum cuidado na análise. Assim, por exemplo, embora a pneumonia seja uma característica comum das exacerbações de DPOC, existem diferenças importantes entre as exacerbações com e sem pneumonia. É o caso dos doentes com pneumonia que tendem a apresentar um início mais rápido de sintomas e uma maior gravidade clínica, face aos que não têm pneumonia<sup>16,17</sup>. Embora a dispneia possa ser sintoma, quer de doença cardíaca congestiva, quer de DPOC, parece pouco provável que este tenha sido um factor de confusão importante neste estudo, uma vez que apenas 19 doentes (6,4%) apresentavam o diagnóstico de insuficiência cardíaca.

Actualmente existe uma forte evidência científica de que as morbilidades concomitantes são comuns nos doentes com DPOC, embora a prevalência reportada seja muito variável<sup>17-26</sup>. Existe, por exemplo, um crescente corpo de evidência epidemiológica que liga a DPOC à doença cardiovascular<sup>21,22</sup>. Extensos estudos com base populacional sugerem que os doentes com DPOC apresentam um risco 2 a 3 vezes superior de mortalidade cardiovascular face aos grupos controlo<sup>21-24</sup>.

O perfil de comorbilidades observado no nosso ensaio foi consistente com o relatado noutros estudos<sup>17,18,26</sup>. Considerando que alguns critérios de exclusão foram relacionados com a presença de algumas comorbilidades, a frequência real de comorbilidades poderá estar subestimada. Em concordância com os nossos resultados, Antonelli Incalzi et al<sup>25</sup> num estudo em 270 doentes com DPOC, que tinham tido alta hospitalar após uma exacerbação aguda de DPOC, constataram que as comorbilidades mais frequentes foram a hipertensão arterial (28%), a diabetes mellitus (14%) e a cardiopatia isquémica (10%). Numa revisão da literatura, Chatila et al<sup>17</sup> demonstraram que as doenças cardiovasculares estavam presentes em 13-65% dos doentes com DPOC, a hipertensão em 18-52%, a diabetes mellitus em 5-16% e as perturbações gastrointestinais em 15-62%. Mais recentemente, Agusti et al<sup>26</sup>, no estudo Eclipse, apresentaram uma prevalência de comorbilidades na DPOC superior à do grupo controlo e com frequências semelhantes às do nosso estudo.

Face a esta realidade, podemos afirmar que o aumento da prevalência de comorbilidades na DPOC pode proporcionar uma oportunidade para identificar com eficiência doentes com DPOC não diagnosticada, sempre que estejamos perante a comorbilidade e sintomas sugestivos de DPOC.

Os resultados do presente estudo reforçam a importância da associação entre a dispneia e as principais comorbilidades da DPOC, quando se pondera um diagnóstico de DPOC. Assim, os autores sugerem que a nível de cuidados de saúde primários, um doente que apresente dispneia associada a doença cardiovascular, ou doença péptica e/ou diabetes mellitus deve ser submetido a uma avaliação espirométrica, de forma a excluir o diagnóstico de DPOC.

### Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

### Declaração

O estudo SAFE foi suportado pela Boehringer Ingelheim (Lisboa, Portugal) e pela Pfizer (Lisboa, Portugal).

### Agradecimentos

Os autores agradecem a contribuição dos seguintes investigadores do estudo SAFE: Dra. Maria de La Salette Valente, Dr. Ricardo Nascimento, Dr. Carlos Boavida, Dr. Ulisses Brito, Dr. Conceição Antunes, Dr. João Roque Dias, Dr. Dias Pereira, Dra. Teresa Cardoso, Dr. Reis Ferreira, Dr. Jorge Roldão Viera, Dr. Abílio Reis, Dra. Aida Coelho, Dr. Sousa Barros, Dr. Carlos Alves, Prof. Dr. Amaral Marques, Dra. Paula Simão, Dr. José Vieira, Prof. Dr. Bugalho de Almeida, Dra. Olga Freitas, Dra. Paula Duarte, Dr. João de Almeida, Dr. Mariano Machado, Dr. Luís Goes, Dr. Simões Torres, Dra. Maria Manuel Machado, Dr. Júlio Gomes e Dr. Luís Oliveira.

Os autores gostariam também de agradecer ao Dr. José Antunes, Dra. Marisa Sousa, Dra. Ana Cristina Bastos, Dra. Maria Luísa Santos, Esmeralda Violas e Conceição Peralta pelo seu trabalho apoiando este estudo. Reconhecemos o apoio editorial realizado pela Natalie Barker, da PAREXEL MMS Europe Ltd, cujo trabalho foi suportado pela Boehringer Ingelheim e Laboratórios Pfizer.

A Prof. Doutora Cristina Bárbara, o Dr. Joaquim Moita, o Dr. João Cardoso e o Dr. Rui Costa foram os investigadores que mais doentes recrutaram para este estudo. A Dra. Raquel Redondo e a Dra. Márcia Gaspar são colaboradoras da Boehringer Ingelheim. Este estudo foi suportado financeiramente pela Boehringer Ingelheim e Laboratórios Pfizer.

### Bibliografia

1. World Health Organization. The World Health Report 1998. Life in the 21st century. A vision for all. Geneva: World Health Organization; 1998.
2. Fergusen GT, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1993;32:1017-22.
3. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256-76 (updated 2009; available from [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com). Accessed September 2010).
4. Moita J, Bárbara C, Cardoso J, Costa R, Sousa M, Ruiz J, et al. Tiotropium improves FEV1 in patients with COPD irrespective of smoking status. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21:146-51.
5. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:S77-121.
6. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1107-36.
7. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report. Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1993;6(Supl 16): 5-40.
8. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet*. 2004;364:613-20.
9. Rennard S, Decramer M, Calverley PM, Pride NB, Soriano JB, Vermeire PA, et al. The impact of COPD in North America and Europe in 2000: the subjects' perspective of the Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J*. 2002;20:799-805.
10. Calverley PM, Nordyke RJ, Halbert RJ, Isonaka S, Nonikov D. Development of a population-based screening questionnaire for COPD. *COPD*. 2005;2:225-32.
11. Celli BR, MacNee W, committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-46.
12. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, Rönmark E, Jonsson AC, Jönsson E, et al. Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?—report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden studies. *Respir Med*. 2003;97:115-22.
13. Akamatsu K, Yamagata T, Kida Y, Tanaka H, Ueda H, Ichinose M. Poor sensitivity of symptoms in early detection of COPD. *COPD*. 2008;5:269-73.
14. Price DB, Tinkelman DG, Halbert RJ, Nordyke RJ, Isonaka S, Nonikov D, et al. Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers. *Respiration*. 2006;73:285-95.
15. Van Schayck CP, Loozen JM, Wagena E, Akkermans RP, Wesseling GJ. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *BMJ*. 2002;324:1370.

16. Lieberman D, Gelfer Y, Varshavsky R, Dvoskin B, Leinonen M, Friedman MG. Pneumonic vs nonpneumonic acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2002;122:1264–70.
17. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:549–55.
18. Anechino C, Rossi E, Fanizza C, De Rosa M, Tognoni G, Romero M. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and pattern of co-morbidities in a general population. *Int J COPD*. 2007;2:567–74.
19. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008;31:204–12.
20. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:1165–85.
21. Sin DD, Wu L, Man SFP. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality. A population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005;127:1952–9.
22. Mannino DM, Watt G, Hole D, Gillis C, Hart C, McConnachie A, et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27:627–43.
23. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest*. 2005;128:2005–11.
24. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of co-morbidities. *Eur Respir J*. 2006;28:1245–57.
25. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardicchia B, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997;10:2794–800.
26. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA et al; and the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Research* 2010;11:122.

## ESTUDO 4

E. Fragoso, S. André, J.P. Boleo-Tomé, V. Areias, e, J. Munhá, J. Cardoso, on behalf of GI DPOC - Grupo de Interesse na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica - Understanding COPD: A vision on phenotypes, comorbidities and treatment approach - Rev Port Pneumol. 2016; 22(2):101-111

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rppnen.2015.12.001>

O autor participou na concepção, execução, interpretação dos resultados e redação do estudo







## SPECIAL ARTICLE

## Understanding COPD: A vision on phenotypes, comorbidities and treatment approach



E. Fragoso<sup>a</sup>, S. André<sup>b</sup>, J.P. Boleo-Tomé<sup>c</sup>, V. Areias<sup>d,e</sup>, J. Munhá<sup>f</sup>, J. Cardoso<sup>g,h,\*</sup>, on behalf of GI DPOC-Grupo de Interesse na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

<sup>a</sup> Pulmonology Department, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE (CHLN), Lisbon, Portugal

<sup>b</sup> Pulmonology Department, Hospital Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE(CHLO), Lisbon, Portugal

<sup>c</sup> Pulmonology Department, Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, EPE, Amadora, Portugal

<sup>d</sup> Pulmonology Department, Hospital de Faro, Centro Hospitalar do Algarve, EPE, Faro, Portugal

<sup>e</sup> Department of Biomedical Sciences and Medicine, Algarve University, Portugal

<sup>f</sup> Pulmonology Department, Centro Hospitalar do Barlavento Algarvio, EPE, Portimão, Portugal

<sup>g</sup> Pulmonology Department, Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE (CHLC), Lisbon, Portugal

<sup>h</sup> Nova Medical School, Nova University, Lisbon, Portugal

Received 17 September 2015; accepted 2 December 2015

Available online 27 January 2016

### KEYWORDS

COPD;  
Phenotypes;  
Risk factors;  
Modifiable risk factors;  
Symptoms;  
Severity;  
Comorbidities;  
Exacerbations

**Abstract** Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) phenotypes have become increasingly recognized as important for grouping patients with similar presentation and/or behavior, within the heterogeneity of the disease. The primary aim of identifying phenotypes is to provide patients with the best health care possible, tailoring the therapeutic approach to each patient.

However, the identification of specific phenotypes has been hindered by several factors such as which specific attributes are relevant, which discriminant features should be used for assigning patients to specific phenotypes, and how relevant are they to the therapeutic approach, prognostic and clinical outcome. Moreover, the definition of phenotype is still not consensual. Comorbidities, risk factors, modifiable risk factors and disease severity, although not phenotypes, have impact across all COPD phenotypes.

Although there are some identified phenotypes that are fairly consensual, many others have been proposed, but currently lack validation. The on-going debate about which instruments and tests should be used in the identification and definition of phenotypes has contributed to this uncertainty.

In this paper, the authors review present knowledge regarding COPD phenotyping, discuss the role of phenotypes and comorbidities on the severity of COPD, propose new phenotypes

\* Corresponding author.

E-mail addresses: [elsagcfragoso@gmail.com](mailto:elsagcfragoso@gmail.com) (E. Fragoso), [sandra.andre@sapo.pt](mailto:sandra.andre@sapo.pt) (S. André), [jpboteotome@gmail.com](mailto:jpboteotome@gmail.com) (J.P. Boleo-Tomé), [vandareias@hotmail.com](mailto:vandareias@hotmail.com) (V. Areias), [joao.munha@gmail.com](mailto:joao.munha@gmail.com) (J. Munhá), [joacardoso@meo.pt](mailto:joacardoso@meo.pt) (J. Cardoso).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rppnen.2015.12.001>

2173-5115/© 2016 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

and suggest a phenotype-based pharmacological therapeutic approach. The authors conclude that a patient-tailored treatment approach, which takes into account each patient's specific attributes and specificities, should be pursued.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introduction

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a complex, multicomponent, heterogeneous disease. The classical COPD classification has been based on Forced Expiratory Volume in the first second (FEV<sub>1</sub>), but this alone is no longer accepted as a single parameter to define severity or to guide treatment.<sup>1</sup> The updated Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) recommendations propose treatment approach based on two additional parameters, symptoms and exacerbations, which may still be insufficient to reflect the heterogeneity of COPD. There is a real need to identify specific attributes in order to group the heterogeneous COPD population into different phenotypes, and guide a patient oriented therapeutic approach. Several phenotypes have already been proposed,<sup>2–21</sup> but the understanding of which attributes define which groups of patients remains a challenge.

It is recognized that future studies should focus on establishing simple algorithms based on the most discriminant features for assigning patients to specific phenotypes. Such algorithms have to be tested in validation cohorts before they can be used in clinical practice.<sup>4</sup> Han et al. propose a schema to identify candidate phenotypes and validate them once their relevance to clinical outcomes is established.<sup>6</sup>

COPD patients frequently have several comorbidities<sup>5,14,15,18,22,23</sup> that should be actively sought for and duly addressed therapeutically. Some associations between comorbidities and phenotypes have been identified, and although they are relevant to the overall severity and risk, their real impact on COPD is not clearly established.

In this paper, the authors review present knowledge and accepted criteria for these crucial aspects of the disease, propose definitions for phenotyping COPD, discuss the role of phenotypes and comorbidities on the severity of COPD, and suggest a therapeutic approach for consensual phenotypes.

## Phenotypes, risk factors and severity

### Phenotypes

With the recognition that FEV<sub>1</sub> is not sufficient to characterize and classify COPD patients, the concept of phenotypes re-emerged, and the traditional concept of "blue bloaters" and "pink puffers", abandoned in the past, is now being replaced by a variety of different phenotypes.<sup>24</sup> The phenotyping process emerges as a consequence of the clinical need to group patients with similar presentation and/or behavior, within the heterogeneity of the disease, in order to provide them with the best health care possible, tailoring the therapeutic approach to each patient in terms of

symptoms control, disease progression, health status and quality of life.

Han et al.<sup>6</sup> proposed the following phenotype definition: "a single or combination of disease attributes that describe differences between individuals with COPD as they relate to clinically meaningful outcomes (symptoms, exacerbations, response to therapy, rate of disease progression, or death)". It follows from this definition that patients may be classified into distinct prognostic and therapeutic subgroups. Miravittles et al.<sup>25</sup> simplify this definition by saying that "the term COPD phenotype is reserved for the different clinical types that have therapeutic impact and are identified in COPD patients". Salzman proposes that an outcome can also be included,<sup>24</sup> and some authors suggest that, depending on the context, some COPD features, e.g., dyspnea or exacerbations, could be considered both outcomes and phenotypes.<sup>26</sup>

We propose that a *phenotype* is an attribute or a set of attributes that can be clinically characterized, is somewhat stable over time, and define a relevant group of individuals, both in terms of therapeutic and prognostic implications.

### Risk factors

The latest GOLD guidelines contemplate the cross-combination of two distinct dimensions: a symptom dimension, assessed by the Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC) or the COPD Assessment Test (CAT), and a risk dimension, assessed by FEV<sub>1</sub> and frequency of exacerbations. Patients are classified as A, B, C, or D depending on the combination of these three parameters.<sup>25</sup> However, different patients exist within the risk dimension, given that a risk assessment based on the degree of airflow obstruction is different from a risk assessment based on the occurrence of exacerbations. Moreover, exacerbations have different types, severity and presentations, and are not predictive of the same risk. Also, patients may have symptoms and risk that are independent of the respiratory disease, namely the presence of significant comorbidities.

Thus, *risk and symptoms* should be considered vectors or dimensions of COPD, which can be present in several phenotypes.

Some factors can be present in several phenotypes and modify the development and clinical course of COPD. In this view, comorbidities would be modifying factors since they both change over time and can exist across all phenotypes,<sup>27</sup> and so would inflammation<sup>28</sup> and genetic polymorphisms,<sup>11,29</sup> since they modify the expression of recognized phenotypes. However, no precise definition exists for modifying factors in COPD.

In COPD, the most consensual modifiable risk factor (or behavior) is smoking. Other modifiable behaviors that impact COPD are Body Mass Index (BMI)<sup>30</sup> and physical



activity.<sup>31</sup> Environmental exposure such as exposure to air pollution can be modifiable but can hardly be considered a behavior. Furthermore, it can be argued that professional exposure is considered a modifiable risk factor, as for some patients it contributes to worsening of the disease and it can be interrupted.

### Severity

Historically, assessment of COPD severity was based solely on FEV<sub>1</sub>. Currently, and although spirometry is required to establish a diagnosis of COPD, it is considered insufficient to describe COPD severity.<sup>1,15,32</sup> A comprehensive assessment of COPD including symptom assessment using validated questionnaires such as mMRC, the Clinical COPD Questionnaire (CCQ)<sup>33</sup> and CAT,<sup>34</sup> degree of airflow limitation, risk of exacerbations, existence of comorbidities,<sup>1</sup> overall impact of COPD in a patient's Quality of Life (QoL), and exercise tolerance<sup>35</sup> and levels of physical activity, is now recommended. The latter is particularly important because the amount of physical activity a patient takes and their functional status predict exacerbations, hospitalizations, and mortality.<sup>31</sup> Indeed, the UPLIFT study has shown that although FEV<sub>1</sub> did not differ between treatment groups (long-acting muscarinic antagonist [LAMA] vs placebo), health status, time to first exacerbation and time to exacerbation resulting in hospital admission were better in the LAMA group,<sup>36</sup> strongly suggesting that FEV<sub>1</sub> per se is not sufficient to determine disease severity. The TORCH study showed that FEV<sub>1</sub> declined faster in current smokers, patients with a lower body mass index, patients with moderate disease, and patients who exacerbated more frequently,<sup>37</sup> also suggesting that comorbidities might be major determinants of disease severity.<sup>18</sup>

COPD severity is different from COPD activity. Severity has been proposed as a concept that should be related to loss of organ function that eventually impacts on functional impairment and prognosis, whereas COPD activity relates to the activation level of the cellular mechanisms underlying disease progression.<sup>25</sup>

We propose that disease severity should be defined by mortality risk, daily impact of the disease and loss of organ function.

### Identifying phenotypes in COPD

Detailed questionnaire data and pulmonary function tests have been proposed to differentiate between COPD phenotypes.<sup>12</sup> Multidimensional indexes built to stratify risk/severity are not useful in identifying different phenotypes. Nevertheless, functional measurements of severity that correlate with mortality in COPD, such as FEV<sub>1</sub>, the ratio of inspiratory capacity to total lung capacity (IC/TLC), the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO), 6-min walking distance, and maximum O<sub>2</sub> consumption or maximum watts on exercise testing, may help in identifying phenotypes. Although it is not diagnostic, bronchodilator responsiveness can be useful in the distinction between asthma and COPD, and in the definition of the mixed asthma-COPD (ACOS) phenotype. However, pulmonary function tests do not identify subsets that respond to particular therapies.<sup>24</sup>

Imaging techniques, such as Computed Tomography (CT),<sup>6,12,38-42</sup> high-resolution computed tomography (HRCT)<sup>16,43</sup> and magnetic resonance imaging (MRI)<sup>39</sup> have been suggested to be of clinical use in discriminating between some COPD phenotypes, and may be novel tools that will allow for a more accurate diagnosis and help guide clinical management.<sup>39,40</sup> The usefulness of these techniques is still debatable, since it is recognized that there are factors not easily assessed by current techniques.<sup>41</sup>

We propose that a combination of questionnaires, objective parameters such as pulmonary function tests, including IC/TLC, 6-min walking distance, exercise testing and thoracic CT, should be able to discriminate between phenotypes.

### Most clinically relevant phenotypes

The most consensual or most clinically relevant phenotypes are the non-exacerbator phenotype,<sup>14</sup> the ACOS phenotype,<sup>8,12,14,15,17</sup> the exacerbator with emphysema phenotype,<sup>8,12,14,16</sup> the exacerbator with chronic bronchitis,<sup>8,12,14,16,18</sup> and the frequent exacerbator.<sup>2,6,7,23</sup> However, even these most consensual phenotypes may not be easy to manage, since considerable overlap has been described between COPD phenotypes with chronic bronchitis, emphysema or asthma, which has therapeutic consequences.<sup>12</sup> A COPD-bronchiectasis clinical phenotype<sup>20</sup> has also been suggested. The Spanish guidelines recognize the need to identify bronchiectasis and chronic bronchial infection in patients with the exacerbator phenotype with chronic bronchitis, but do not support them as clinical phenotypes with their own clinical relevance for the time being.<sup>14</sup>

We agree with the less symptomatic non-exacerbator, the exacerbator with emphysema, the exacerbator with chronic bronchitis, and ACOS phenotypes as being four of the most clinically relevant phenotypes, propose the addition of the symptomatic non-exacerbator with emphysema as a clinically relevant phenotype, and further propose that the COPD-bronchiectasis should be considered an important clinical phenotype with its own clinical relevance – Fig. 1.

### Other potential phenotypes

Several other COPD phenotypes have been proposed,<sup>3-5,10,11,13,21</sup> but it remains unclear if these are actually specific phenotypes. The proposed fast decliner phenotype<sup>19</sup> can only be identified over time and not a priori and thus it is difficult to include as a clinical phenotype. The combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome<sup>9</sup> is another potential, albeit not consensual, phenotype, in which imaging is pivotal. Since many aspects of COPD clinical phenotypes are related to inflammation,<sup>28</sup> it has been proposed that the presence of systemic inflammation may represent a unique COPD phenotype,<sup>6</sup> and patients with substantial systemic inflammation and relevant comorbidities might form specific phenotypes that lead to modified treatment strategies.<sup>18</sup> However, this is not consensual.<sup>27</sup> Therefore, systemic inflammation and comorbidities would be modifying factors and not phenotypes. Current smokers could also represent

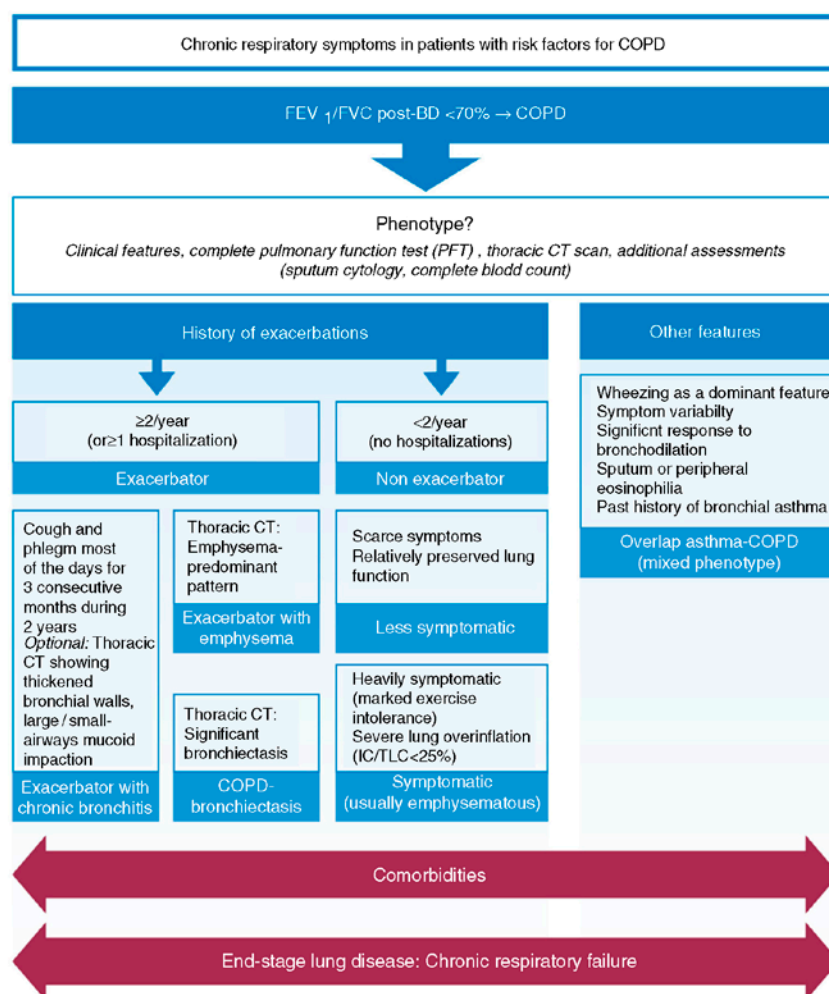


Figure 1 Proposed most clinically relevant phenotypes.

a different phenotype, but since they must be identified across all phenotypes and intensive smoking cessation strategies must be adopted in these individuals,<sup>27</sup> smoking would be a modifiable risk factor, or behavior, and not a phenotype. COPD severity is not a phenotypic feature since it can be a consequence of a specific clinical phenotype.<sup>26</sup> Undoubtedly, the issue of which clinical phenotypes actually exist warrants further discussion.

Finally, it must be emphasized that comorbidities, respiratory failure and end-stage disease have impact across all COPD phenotypes.

### Risk factors – significant comorbidities

The presence of significant comorbidities is perhaps one of the most important modifying risk factors for severity in COPD. They contribute to the overall severity in individual patients,<sup>18,44</sup> have a major impact on quality

of life,<sup>23</sup> increase the risk of certain causes of mortality and of all-cause mortality<sup>3,15,23</sup> and are major causes of hospitalization,<sup>14,23</sup> especially cardiovascular disease (CVD) and cancer.<sup>3,15,45</sup> They should always be considered as a very important feature in all patients, regardless of the stage or grade.

Although the prevalence of different comorbidities varies with the GOLD stage,<sup>46</sup> available evidence does not support a relationship between comorbidities and GOLD groups. Dyspnea, health status, exacerbations and comorbidities such as chronic heart failure and depression are markedly different among subjects with the same GOLD classification, underscoring the need for a multidimensional assessment of COPD patients.<sup>3</sup> Metabolic and cardiovascular comorbidities appear relatively unrelated to the degree of airflow limitation.<sup>4</sup>

Comorbidities can be associated with any clinical phenotype<sup>27</sup> and should be considered in a comprehensive



therapeutic approach. A few recent studies have investigated associations between comorbidities and specific COPD phenotypes,<sup>47-50</sup> or identified novel phenotypes associated with comorbidities,<sup>3-5,21</sup> but results are still scarce to establish associations or draw definite conclusions. The existence of COPD is associated with higher risk for other diseases, such as cardiovascular disease and lung cancer, but whether this association is due to common risk factors or common disease pathways (e.g., smoking), susceptibility genes, or impaired clearance of carcinogens is not clear.<sup>18,23</sup> Given the fact that more than 50% of COPD patients have four or more comorbidities,<sup>51</sup> it is currently difficult to ascertain whether COPD is a disease distinct from its comorbidities or whether these are part of the spectrum of COPD manifestations.

Comorbidities in COPD should be managed in the same way as for all other patients without COPD.<sup>1</sup> In fact, there is growing evidence that some of the treatments used for comorbidities, such as beta blockers, may have a beneficial effect on the course of COPD. The Spanish guidelines provide an outline of the most common comorbidities of COPD, with its diagnosis and treatment.<sup>14</sup> Finally, whether treatment of co-morbid conditions alters the natural history of COPD or whether treatment effectiveness of COPD is altered by the presence of a concomitant comorbidity awaits further study.<sup>6,52</sup>

### Cardiovascular disease

The most frequent comorbidities associated with COPD are those related to the cardiovascular system.<sup>1,15,53,54</sup> The Lung Health Study reported that cardiovascular causes accounted for 42% of first hospitalizations and 44% of second hospitalizations of patients with relatively mild COPD, whereas respiratory causes accounted for only 14% of hospitalizations.<sup>15</sup> Hypertension seems to be the most prevalent cardiovascular comorbidity<sup>1,53</sup> across all GOLD stages.<sup>46</sup> COPD patients are at greater risk of cardiovascular mortality,<sup>55</sup> with atrial fibrillation/flutter, congestive heart failure and coronary artery disease having a combined prevalence of 58.9% and being strongly associated with increased risk of death.<sup>53</sup> Moreover, heart failure prevalence is much higher among patients experiencing an exacerbation, and is the leading cause of hospitalization and death in COPD patients.<sup>54</sup> Also, a worsening of heart failure is a challenge in the differential diagnosis of an exacerbation.<sup>1</sup> The presence of heart failure may be a confounding factor as well, when trying to identify a patient's phenotype. With respect to recurrent interstitial lung edema, it may be responsible for wheezing and dyspnea in the setting of chronic obstructive lung disease, thus misidentifying a patient as having ACOS.

It should be noted that different cardiovascular diseases have a different clinical impact on COPD, and the GOLD 2015 guidelines propose that four separate entities within CVD should be considered: ischemic heart disease, heart failure, atrial fibrillation and hypertension.<sup>1</sup>

Although the precise mechanisms by which COPD may be a risk factor for CVD are not fully understood, evidence has suggested that airflow limitation and particularly hyperinflation affect cardiac function and gas exchange, and that inflammatory mediators in circulation may initiate or worsen comorbidities such as ischemic heart disease

and heart failure.<sup>1,15</sup> Hyperinflation directly affects cardiac dimensions, diastolic filling, systolic ejection fraction and cardiac mass, thus being a crucial component for some of the most relevant clinical aspects of COPD, dyspnea and exercise limitation.<sup>56,57</sup> On the other hand, two recent reports did not find differences in low-grade systemic inflammation between five identified comorbidity clusters, one of which was cardiovascular,<sup>51</sup> nor confirmed that a more inflammatory COPD may be a coronary heart disease risk factor.<sup>55</sup> One possible explanation is that inflammation is indirectly associated with cardiovascular risk, influencing other factors or comorbidities that in turn increase the cardiovascular risk.

Cardiovascular comorbidities should be treated according to usual guidelines, and beta-blockers should not be withheld from these patients, although selective beta<sub>1</sub>-blockers are preferred.<sup>1</sup> In fact, recent studies reported a reduction of the risk for exacerbations related to beta-blockers use. The use of statins to reduce exacerbations is more controversial, and recent studies have reported different results.<sup>58-61</sup>

We agree that COPD patients should be actively treated for cardiovascular comorbidities, to reduce CV exacerbations and mortality and that cardioselective beta-blockers should be used if recommended for the existing cardiovascular comorbidity.

### Lung cancer

A growing body of evidence supports COPD as a risk factor for lung cancer.<sup>62</sup> However, the incidence of lung cancer among different stages of COPD has shown different results, with some studies finding increased incidence with COPD severity<sup>45</sup> and others reporting the opposite.<sup>63</sup> A possible justification for these contradictory results could be related to the two proposed underlying mechanisms associating COPD to lung cancer: if a patient has genetic or epigenetic risk factors common to both diseases, then lung cancer could be more prevalent at less severe COPD stages, and patients in the more severe stages would not have the predisposing risk factors; if, on the other hand, chronic inflammation is the culprit, then the worse the COPD severity, the higher the probability of developing lung cancer. However, the true reason for these different results awaits further studies.

Early lung cancer diagnosis is of paramount importance, and a recent study suggests that current and former smokers with COPD may benefit from lower pack-year threshold for lung screening eligibility.<sup>64</sup> A potentially interesting complementary test would be to monitor circulating tumor cells, which have been shown to be detected in patients with COPD without clinically detectable lung cancer.<sup>65</sup>

Lung cancer in COPD patients should be treated according to lung cancer guidelines.<sup>1</sup>

We propose that COPD patients should be screened for lung cancer regardless of their smoking history, for early diagnosis.

### Nutritional anomalies, anxiety/depression and metabolic pathologies

Nutritional anomalies, metabolic disturbances and psychological disorders are three comorbidity clusters identified

in COPD.<sup>51</sup> The link between COPD and these and other frequent comorbidities may be systemic inflammation due to spillover,<sup>66</sup> but this hypothesis remains to be fully proven.<sup>52,67</sup> Depression and/or anxiety are common in COPD and should be actively sought for, due to their association with increased risk of exacerbations and poorer health status.<sup>1</sup> Lower BMI is associated with a higher prevalence of acute exacerbations<sup>46</sup> and is an independent risk factor for mortality and poor prognosis.<sup>1</sup> Patients with COPD frequently have one or several components of the metabolic syndrome and/or type 2 diabetes, and several mechanisms have been proposed to explain the link between COPD and metabolic disturbances. However, they are still poorly understood.<sup>68</sup> Osteoporosis is also a very frequent comorbidity in COPD, often not diagnosed especially in men, and associated with poor health status and prognosis.

Metabolic and psychological comorbidities should be treated according to the usual guidelines, with special attention to BMI in patients with severe COPD, which should not fall below 21 kg/m<sup>2</sup>.<sup>1</sup>

We agree that these comorbidities should be actively sought for, to allow early treatment. COPD patients will benefit from a multidisciplinary treatment approach, including nutritional counseling and psychological or psychiatric therapy.

### Assessing severity in COPD

There is a need for suitable instruments to assess disease severity, so that more effective therapeutic measures can be applied. Studies suggest that, although COPD patients with more severe airflow limitation suffer more respiratory symptoms, worse quality of life and greater comorbidities than those with milder impairment, lung function alone does not adequately assess the impact of the disease.<sup>35</sup> Nevertheless, FEV<sub>1</sub> has to be measured since spirometry is essential for the diagnosis of COPD, to evaluate the degree of airflow limitation,<sup>1</sup> to monitor disease progression, and to guide therapy.<sup>69</sup> A low FEV<sub>1</sub> is correlated with an increased risk of exacerbations<sup>1</sup> and poor prognosis.<sup>69</sup>

As for the assessment of other parameters, several tools and other tests are currently available, such as questionnaires. The most comprehensive reliable and valid disease-specific health-related quality of life or health status questionnaires<sup>1,34</sup> are the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)<sup>70</sup> and the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ).<sup>71</sup> However, they are both lengthy and have scoring algorithms that are too complex to use in routine clinical practice.<sup>1,34</sup> CAT<sup>34</sup> or CCQ<sup>33</sup> are shorter, practical, easy to use measures that can be completed in two minutes, and are considered suitable for a comprehensive assessment of symptoms.<sup>1</sup> Both are valid to assess health status compared to the extensive SGRQ, but patients prefer the CCQ since it reflects their status better than CAT, as it has more details on breathing problems.<sup>72</sup> mMRC assesses only the impact of dyspnea, but it is simple to use and recommended.<sup>1</sup> The information provided by these questionnaires may be too scarce to accurately score COPD severity, but all questionnaires have limitations and cannot extensively include all variables relevant to assess disease severity. All these scores can be used by every physician that

deals with COPD patients. One report advises caution when classifying patients according to the GOLD groups,<sup>44</sup> since the classification obtained by the mMRC was not identical to the one obtained using CAT.<sup>73</sup>

Multicomponent indexes incorporate several dimensions of COPD. The three most commonly used multicomponent indexes are BODE (BMI, FEV<sub>1</sub>, dyspnea and 6-min walking distance),<sup>30</sup> BODEx (BMI, FEV<sub>1</sub>, dyspnea and exacerbations)<sup>74</sup> and ADO (age, dyspnea and FEV<sub>1</sub>),<sup>75</sup> and they are all better predictors of mortality in COPD than FEV<sub>1</sub> alone.<sup>6</sup> The BODE index is considered to be the reference index, the best validated and of wider use. However, the need to perform the 6-minute walking test renders it impractical in primary care, and in this setting it can be replaced by the BODEx index.<sup>74</sup> Both indices show a high degree of correlation and a similar prognostic capacity for predicting mortality.<sup>76</sup> In patients with more severe disease, the BODE index should always be used.<sup>14,76</sup> BODE seems to reflect COPD severity better than other multidimensional grading systems, but not its clinical heterogeneity.<sup>77</sup> The ADO index seems to have a better medium- and long-term predictive reliability when compared to other indices, but after adjusting for age, BODE and BODEx have a better prognostic reliability.<sup>14</sup> Moreover, and although ADO seems adequate to predict survival in COPD patients,<sup>75</sup> it needs validations across a wide range of disease severities.<sup>1</sup> The BODE Index, mBODE (BODE modified in grading of walked distance), e-BODE (BODE plus exacerbations), BODEx and the ADO index are all better predictors of mortality in COPD than FEV<sub>1</sub> alone.

Other indexes such as the COPD Prognostic index, that predicts mortality, hospitalization, and exacerbation frequency, and the SAFE and DOSE (Dyspnea, Obstruction, Smoking, Exacerbation) indexes, which also predict exacerbations, may be useful<sup>6</sup> as well. It has been questioned whether prediction of mortality rates in patients using indexes such as BODE and ADO truly indicates patient-perceived severity and guides appropriate treatment,<sup>18</sup> but this is debatable since other authors argue that, being measurements of disease severity, they are useful in establishing prognosis and guiding therapy.<sup>78</sup>

All the above mentioned questionnaires and multicomponent indexes can be completed during physician appointments and are therefore subject to recall bias. Another problem inherent to the use of questionnaires is the potential to generate amounts of data that are not possible to process and interpret in due time, thus rendering the effort useless. A balance is needed between the usefulness of the information, the time it takes to collect and process, and its true impact on therapeutic choices.

There are currently no severity scores adapted to the known clinical phenotypes that can be used to guide treatment. It would certainly be desirable to have scores that better predict severity in different clinical phenotypes, and it can be expected, given the heterogeneity of COPD, that multiple variables will be needed for different COPD subtypes.<sup>19</sup> We propose the combination of several instruments to assess severity in COPD:

- FEV<sub>1</sub> is essential.
- mMRC should be used to assess the impact of dyspnea on the patient's daily life.



- BODEx can be used in a primary care setting but BODE must be used for more advanced disease, in a respiratory care setting.
- Both CAT and CCQ are better in defining symptoms, but CAT has the added advantage of assessing disease impact.
- ADO may also be used in combination with the above, but not as a stand-alone index.

### Current challenges regarding COPD severity and the role of exacerbations

Several aspects of COPD severity are currently being challenged, and the first is, perhaps, the role of exacerbations in the clinical evolution of COPD.

An exacerbation can be defined as:

- "an event that leads a care provider to prescribe antibiotics or corticosteroids (or both) or that leads to hospitalization (severe exacerbation)";<sup>7</sup>
- "an event that often occurs, where there is a rapid and sustained worsening of symptoms beyond normal day-to-day variations";<sup>32</sup>
- "an acute event characterized by a worsening of the patient's respiratory symptoms that is beyond normal day-to-day variations and leads to a change in medication".<sup>1</sup>

Any of the above definitions pose challenges for use in clinical phenotyping and severity evaluation. How long must changes in symptoms be sustained before being characterized as an exacerbation, is it two to three days or less? Moreover, and although the GOLD definition states: "leads to a change in medication," the criteria invoked by health-care providers to judge when to alter medication remains unclear. Are these changes in medication quantitative or qualitative or both? Importantly, patient-recorded increases in symptoms that appear to be exacerbations outnumber those that cause them to present for medical attention. In addition, events with worsening symptoms that do not lead patients to seek additional care may also impact prognosis.<sup>6</sup> Which clinical or biochemical markers can or should be used to identify or grade severity of exacerbations? These are unfortunately unresolved questions.

Nevertheless, and regardless of the definition, it is recognized that exacerbations contribute to the overall severity in individual patients, are associated with an increased mortality,<sup>79</sup> the risk of exacerbations increases as airflow limitation worsens, and hospitalization for a COPD exacerbation is associated with a poorer prognosis and increased risk of death.<sup>1</sup>

Another important issue is that assessment of disease severity as envisaged in GOLD does not seem adequate. The GOLD ABCD classification results in very heterogeneous populations,<sup>80</sup> and does not reflect disease progression or mortality risk,<sup>81,82</sup> as some studies have shown that GOLD B patients may be at a higher mortality risk than GOLD C patients.<sup>83</sup> GOLD anticipates that lung function can be expected to worsen over time,<sup>1</sup> but does not specifically state that patients may switch between GOLD categories, although an analysis from the ECLIPSE study reported that patients may indeed switch between any GOLD categories.<sup>82</sup> It does not define dyspnea as a factor for worse prognosis,

includes subsets of patients defined by low lung function with patients defined by frequent exacerbations, and does not value the presence of respiratory failure, which has important prognostic and therapeutic implications.

The non inclusion in the GOLD report of respiratory failure as a criterion for disease severity<sup>1</sup> can have impact in clinical practice. Respiratory failure has been historically considered the hallmark of end-stage COPD, and thus, is intrinsically a severity criterion. On the other hand, is it a severity criterion only in the context of end-stage disease, or should respiratory failure be a severity criterion independent of end-stage disease?

Finally, a patient with COPD is considered to be well controlled who, during follow-up, shows minimal or no symptoms, has had no acute exacerbations since the last follow-up visit, and no impairment in QoL while receiving the current treatment.<sup>76</sup> Therefore, in the same manner as severity assessment, disease control should be multi-component. There is a need to intervene in the symptoms and beyond the symptoms, namely using pharmacological and non-pharmacological approaches that reduce the risk, which means, control the symptoms and control the disease beyond the symptoms.

We acknowledge that GOLD is useful in terms of general recommendations and public health, but does not take into account the several phenotypes, and is not sufficient to assess mortality risk.

### Phenotype-based therapeutic approach

Information regarding specific therapeutic approaches depending on the phenotype is growing. The Canadian guidelines propose treatment based on frequent or infrequent exacerbations<sup>15</sup> and GOLD proposes treatment based on the risk and symptoms.<sup>1</sup> The Spanish guideline proposes treatment of COPD based on four clinical phenotypes and disease severity.<sup>14</sup> Both physiologic measures and patient-reported outcome questionnaires will help identify these patient phenotypes and allow for optimal pharmacological treatment to be implemented.<sup>31</sup>

We suggest a phenotype-based pharmacological therapeutic approach, considering the six most clinically relevant phenotypes we have proposed – Table 1. The non-exacerbator and less symptomatic phenotype may start with a bronchodilator that, over time, will preferably be a long-acting medication. In the strongly symptomatic non-exacerbator with emphysema the aim should be maximum bronchodilation. The exacerbator phenotype should be treated first with a long-acting bronchodilator or an association of bronchodilators, to control symptoms. If not controlled, a trial of inhaled corticosteroid (ICS) association is recommended. The ACOS phenotype should be treated with LABA/ICS as first option. Whenever an ICS is recommended, the risk of increased bacterial load<sup>84</sup> should be taken into consideration. Specific ICS drug and dose should also be appropriately chosen since there is no evidence that a higher dose produces better results and the available molecules are not equivalent.<sup>18,84</sup> The chronic bronchitis phenotype, if not controlled with the proposed previous treatment, can be treated with a phosphodiesterase-4-inhibitor (PDE4i – currently not available in Portugal),

**Table 1** Proposed phenotype-based pharmacological therapeutic approach.

Phenotype	Therapeutic approach
Non-exacerbator or less symptomatic	SABA or SAMA LABA or LAMA
Non-exacerbator, symptomatic with emphysema	LABA + LAMA LABA + LAMA + methylxanthines
Exacerbator with emphysema	LAMA + LABA <sup>a</sup> LAMA + LABA + ICS
Exacerbator with chronic bronchitis	LAMA + LABA + ICS + methylxanthines LABA + ICS LAMA + LABA + ICS and/or PDE4i LAMA + PDE4i + cysteines
Mixed Asthma-COPD (ACOS)	LABA + ICS LABA + ICS + LAMA
COPD-bronchiectasis	LABA + ICS + LAMA + methylxanthines LABA + ICS LABA + cysteines + long term macrolide

COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease; ACOS – Asthma-COPD Overlap Syndrome; SABA – short-acting beta agonist; SAMA – short-acting muscarinic antagonist; LABA – long-acting  $\beta_2$ -agonist; LAMA – long-acting muscarinic antagonist; ICS – inhaled corticosteroid; PDE4i – phosphodiesterase-4-inhibitor.

<sup>a</sup> Alternatively in case of a naïve patient, can initiate LAMA or LABA monotherapy, with a short-term follow-up, and in case of non-control, should progress to LABA + LAMA.

mucoactive drugs (acetylcysteine, erdosteine) and, if considered ineffective, also with long-term oral antibiotics (e.g. azithromycin). In the COPD-bronchiectasis phenotype, a long-term oral antibiotic should be considered and inhaled antibiotics could also be useful in patients with end-stage disease.

All phenotypes will benefit from non-pharmacological measures such as smoking cessation, influenza and pneumococcal vaccination, minimum of 150 min/week of moderate to intense physical activity, and pulmonary rehabilitation programs.

The proposed phenotype-based pharmacological therapeutic approach should be interpreted as a general recommendation, as some treatment options are based on expert opinion. We recommend patient education, including correct inhalation technique, prompt recognition of exacerbations, and adoption of healthy lifestyles. We strongly recommend that treatment should be patient-oriented and not COPD-oriented. A patient-tailored treatment approach, which takes into account each patient's specific attributes and specificities, should be pursued.

## Ethical disclosures

**Protection of human and animal subjects.** The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

**Confidentiality of data.** The authors declare that no patient data appear in this article.

**Right to privacy and informed consent.** The authors declare that no patient data appear in this article.

## Conflict of interest

The authors declare collaborating and receiving fees from pharmaceutical companies other than Novartis either through participation in advisory board or consultancy meetings, congress symposia, clinical trial conduct or investigator-initiated trials.

## Role of funding source

Funding for this paper was provided by Novartis Portugal. Funding was used to access all necessary scientific bibliography and cover meeting expenses. Novartis Portugal had no role in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the paper and in the decision to submit the paper for publication.

## Acknowledgements

The authors wish to thank Novartis Portugal for the funding for this paper, which was used to access all necessary scientific bibliography and cover meeting expenses.

## References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (revised 2015).
2. Beeh KM, Glaab T, Stowasser S, Schmidt H, Fabbri LM, Rabe KF, et al. Characterisation of exacerbation risk and exacerbator phenotypes in the POET-COPD trial. *Respir Res.* 2013;14:116.
3. Burge PR, Paillasseur JL, Caillaud D, Tillie-Leblond I, Chanez P, Escamilla R, et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J.* 2010;36:531–9.



4. Burgel PR, Paillasseur JL, Peene B, Dusser D, Roche N, Coolen J, et al. Two distinct chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes are associated with high risk of mortality. *PLoS ONE*. 2012;7:e51048.
5. Camp PG, Ramirez-Venegas A, Sansores RH, Alva LF, McDougall JE, Sin DD, et al. COPD phenotypes in biomass smoke- versus tobacco smoke-exposed Mexican women. *Eur Respir J*. 2014;43:725–34.
6. Han MK, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:598–604.
7. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1128–38.
8. Izquierdo-Alonso JL, Rodriguez-Gonzalez-moro JM, de Lucas-Ramos P, Unzueta I, Ribera X, Anton E, et al. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2013;107:724–31.
9. Jankowich MD, Rounds SI. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest*. 2012;141:222–31.
10. Kim WD, Ling SH, Coxson HO, English JC, Yee J, Levy RD, et al. The association between small airway obstruction and emphysema phenotypes in COPD. *Chest*. 2007;131:1372–8.
11. Kim WJ, Hoffman E, Reilly J, Hersh C, Demeo D, Washko G, et al. Association of COPD candidate genes with computed tomography emphysema and airway phenotypes in severe COPD. *Eur Respir J*. 2011;37:39–43.
12. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirlcliffe PM, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax*. 2008;63:761–7.
13. Matkovic Z, Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med*. 2013;107:10–22.
14. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol*. 2014;50 Suppl. 1:1–16.
15. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk DD, Balter M, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2007 update. *Can Respir J*. 2007;14 Suppl. 8:5B–32B.
16. Paoletti M, Camiciottoli G, Meoni E, Bigazzi F, Cestelli L, Pistolesi M, et al. Explorative data analysis techniques and unsupervised clustering methods to support clinical assessment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) phenotypes. *J Biomed Inform*. 2009;42:1013–21.
17. Patalano F, Banerji D, D'Andrea P, Fogel R, Altman P, Colthorpe P. Addressing unmet needs in the treatment of COPD. *Eur Respir Rev*. 2014;23:333–44.
18. Rabe KF, Wedzicha JA. Controversies in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2011;378:1038–47.
19. Rossi A, Zanardi E. E pluribus plurima: multidimensional indices and clinical phenotypes in COPD. *Respir Res*. 2011;12:152.
20. Stockley RA. Bronchiectasis with chronic obstructive pulmonary disease: association or a further phenotype? *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:786–8.
21. Toraldo DM, De Nuccio F, Gaballo A, Nicolardi G. Use of cluster analysis to describe desaturator phenotypes in COPD: correlations between pulmonary function tests and nocturnal oxygen desaturation. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*. 2011;6:551–61.
22. Omachi TA, Yelin EH, Katz PP, Blanc PD, Eisner MD. The COPD severity score: a dynamic prediction tool for health-care utilization. *COPD*. 2008;5:339–46.
23. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (revised 2011).
24. Salzman SH. Which pulmonary function tests best differentiate between COPD phenotypes? *Respir Care*. 2012;57:50–7, discussion 58–60.
25. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluna JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:86–98.
26. Sobradillo P, Garcia-Aymerich J, Agustí A. Clinical phenotypes of COPD. *Arch Bronconeumol*. 2010;46 Suppl. 11:8–11.
27. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J*. 2013;41:1252–6.
28. Perez T, Mal H, Aguilaniu B, Brillet PY, Chaouat A, Louis R, et al. COPD and inflammation: statement from a French expert group. Phenotypes related to inflammation. *Rev Mal Respir*. 2011;28:192–215.
29. Kaparlanos A, Sampsonas F, Lykouras D, Efremidis G, Drakatos P, Karkoulas K, et al. Association of ET-1 gene polymorphisms with COPD phenotypes in a Caucasian population. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2011;75:126–31.
30. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005–12.
31. van der Molen T, Miravittles M, Kocks JW. COPD management: role of symptom assessment in routine clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*. 2013;8:461–71.
32. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update); 2010. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG101>
33. van der Molen T, Willemse BW, Schokker S, ten Hacken NH, Postma DS, Juniper EF. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:13.
34. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34:648–54.
35. Dransfield MT, Bailey W, Crater G, Emmett A, O'Dell DM, Yawn B. Disease severity and symptoms among patients receiving monotherapy for COPD. *Prim Care Respir J*. 2011;20:46–53.
36. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1171–8.
37. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:332–8.
38. Bragman FJ, McClelland JR, Modat M, Ourselint S, Hurst JR, Hawkes DJ. Multi-scale analysis of imaging features and its use in the study of COPD exacerbation susceptible phenotypes. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2014;17:417–24.
39. Fan L, Xia Y, Guan Y, Zhang TF, Liu SY. Characteristic features of pulmonary function test, CT volume analysis and MR perfusion imaging in COPD patients with different HRCT phenotypes. *Clin Respir J*. 2014;8:45–54.
40. Galban CJ, Han MK, Boes JL, Chughtai KA, Meyer CR, Johnson TD, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med*. 2012;18:1711–5.
41. Hansel NN, Washko GR, Foreman MG, Han MK, Hoffman EA, DeMeo DL, et al. Racial differences in CT phenotypes in COPD. *COPD*. 2013;10:20–7.
42. Mohamed Hoessein FA, Schmidt M, Mets OM, Gietema HA, Lammers JW, Zanen P, et al. Discriminating dominant computed tomography phenotypes in smokers without or with mild COPD. *Respir Med*. 2014;108:136–43.



43. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Kubo K, Honda T. Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT. *Respir Med.* 2006;100:1742–52.
44. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide for COPD Diagnosis, Management and Prevention (updated 2014).
45. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J.* 2006;28:1245–57.
46. Fumagalli G, Fabiani F, Forte S, Napolitano M, Marinelli P, Palange P, et al. INDACO project: a pilot study on incidence of comorbidities in COPD patients referred to pneumology units. *Multidiscip Respir Med.* 2013;8:28.
47. Chubachi S, Nakamura H, Sasaki M, Haraguchi M, Miyazaki M, Takahashi S, et al. Polymorphism of LRP5 gene and emphysema severity are associated with osteoporosis in Japanese patients with or at risk for COPD. *Respirology.* 2015;20:286–95.
48. Garcia-Rio F, Soriano JB, Miravittles M, Munoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Impact of obesity on the clinical profile of a population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease. *PLOS ONE.* 2014;9:e105220.
49. Martinez CH, Han MK. Contribution of the environment and comorbidities to chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. *Med Clin North Am.* 2012;96:713–27.
50. McGarvey L, Lee AJ, Roberts J, Gruffydd-Jones K, McKnight E, Haughey J. Characterisation of the frequent exacerbator phenotype in COPD patients in a large UK primary care population. *Respir Med.* 2014.
51. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, Bruijnzeel PL, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:728–35.
52. Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med.* 2013;1:73–83.
53. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:155–61.
54. Cavailles A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev.* 2013;22:454–75.
55. Parker DR, Liu J, Roberts MB, Eaton CB. Is inflammatory chronic obstructive pulmonary disease a coronary heart disease risk equivalent? A longitudinal analysis of the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988–1994. *BMC Pulm Med.* 2014;14:195.
56. Watz H, Waschki B, Meyer T, Kretschmar G, Kirsten A, Claussen M, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest.* 2010;138:32–8.
57. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med.* 2010;362:217–27.
58. Wang MT, Lo YW, Tsai CL, Chang LC, Malone DC, Chu CL, et al. Statin use and risk of COPD exacerbation requiring hospitalization. *Am J Med.* 2013;126: 598–606.e2.
59. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Vestbo J. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2015;70:33–40.
60. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med.* 2014;370:2201–10.
61. Fruchter O, Yigla M, Kramer MR. Lipid profile and statin use: the paradox of survival after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci.* 2015.
62. Houghton AM. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13:233–45.
63. de Torres JP, Marin JM, Casanova C, Cote C, Carrizo S, Cordoba-Lanus E, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease – incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:913–9.
64. Lowry KP, Gazelle GS, Gilmore ME, Johanson C, Munshi V, Choi SE, et al. Personalizing annual lung cancer screening for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a decision analysis. *Cancer.* 2015.
65. Ilie M, Hofman V, Long-Mira E, Selva E, Vignaud JM, Padovani B, et al. “Sentinel” circulating tumor cells allow early diagnosis of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLOS ONE.* 2014;9:e111597.
66. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009;33:1165–85.
67. Wouters EF, Reynaert NL, Dentener MA, Vernooij JH. Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: is there a connection? *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6:638–47.
68. Naik D, Joshi A, Paul TV, Thomas N. Chronic obstructive pulmonary disease and the metabolic syndrome: consequences of a dual threat. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18:608–16.
69. Direcção Geral de Saúde. Norma nr 028/2011 – Diagnóstico e Tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. Portugal; 2013.
70. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George’s Respiratory Questionnaire. *Respir Med.* 1991;85 Suppl. B:25–31, discussion 33–7.
71. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax.* 1987;42:773–8.
72. Tsiligianni IG, van der Molen T, Moraitaki D, Lopez I, Kocks JW, Karagiannis K, et al. Assessing health status in COPD. A head-to-head comparison between the COPD assessment test (CAT) and the clinical COPD questionnaire (CCQ). *BMC Pulm Med.* 2012;12:20.
73. Kim S, Oh J, Kim YI, Ban HJ, Kwon YS, Oh IJ, et al. Differences in classification of COPD group using COPD assessment test (CAT) or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores: a cross-sectional analyses. *BMC Pulm Med.* 2013; 13:35.
74. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Sanchez LS, Tordera MP, Sanchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med.* 2009;103:692–9.
75. Puhon MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Anto JM, Agustí AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet.* 2009;374:704–11.
76. Molina Paris J. How can we define well-controlled chronic obstructive pulmonary disease? *Expert Rev Respir Med.* 2013;7:3–15.
77. Camiciottoli G, Bigazzi F, Bartolucci M, Cestelli L, Paoletti M, Diciotti S, et al. BODE-index, modified BODE-index and ADO-score in chronic obstructive pulmonary disease: relationship with COPD phenotypes and CT lung density changes. *COPD.* 2012;9:297–304.
78. Agustí A, Celli B. Avoiding confusion in COPD: from risk factors to phenotypes to measures of disease characterisation. *Eur Respir J.* 2011;38:749–51.
79. Miravittles M, Izquierdo I, Herrejón A, Torres JV, Baro E, Borja J. COPD severity score as a predictor of failure in exacerbations of COPD. The ESFERA study. *Respir Med.* 2011;105:740–7.
80. Agustí A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010;11:122.
81. Goossens LM, Leimer I, Metzendorf N, Becker K, Rutten-van Molken MP. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to

- predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC Pulm Med.* 2014;14:163.
82. Agustí A, Edwards LD, Celli B, Macnee W, Calverley PM, Mullerova H, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J.* 2013;42:636–46.
  83. Lange P, Marott JL, Vestbo J, Olsen KR, Ingebrigtsen TS, Dahl M, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:975–81.
  84. Agustí A, Fabbri LM. Inhaled steroids in COPD: when should they be used? *Lancet Respir Med.* 2014;2:869–71.



## ESTUDO 5

D. Araújo, E. Padrão, M. Morais-Almeida, J. Cardoso, F. Pavão, R.B. Leite, A.C. Caldas, A. Marques - Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome - Literature review and contributions towards a Portuguese consensus - Rev Port Pneumol. 2017; 23(2):90-99

<https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2016.11.005>

O autor participou na concepção, execução, interpretação dos resultados e redação do estudo







revista portuguesa de  
**PNEUMOLOGIA**  
portuguese journal of pulmonology

[www.revportpneumol.org](http://www.revportpneumol.org)



## SPECIAL ARTICLE

## Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome – Literature review and contributions towards a Portuguese consensus



D. Araújo<sup>a,b,1</sup>, E. Padrão<sup>a,b,\*,1</sup>, M. Morais-Almeida<sup>c</sup>, J. Cardoso<sup>d,e</sup>, F. Pavão<sup>f</sup>,  
R.B. Leite<sup>f,g</sup>, A.C. Caldas<sup>f</sup>, A. Marques<sup>b,h</sup>

<sup>a</sup> Institute of Health Sciences, Universidade Católica Portuguesa, Portugal

<sup>b</sup> Pulmonology Department, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

<sup>c</sup> Coordinator of Allergy Center of CUF Hospitals, Lisbon, Portugal

<sup>d</sup> Pulmonology Department, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

<sup>e</sup> Nova Medical School, Lisbon, Portugal

<sup>f</sup> Institute of Health Sciences, Universidade Católica Portuguesa, Portugal

<sup>g</sup> Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, Maastricht University, Portugal

<sup>h</sup> Faculty of Medicine, University of Porto, Portugal

Received 25 October 2016; accepted 5 November 2016

Available online 6 January 2017

### KEYWORDS

Asthma;  
Chronic obstructive  
pulmonary disease;  
Overlap syndrome;  
Portuguese consensus

### Abstract

**Introduction:** Phenotypic overlap between the two main chronic airway pulmonary diseases, asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), has been the subject of debate for decades, and recently the nomenclature of asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) was adopted for this condition. The definition of this entity in the literature is, however, very heterogeneous, it is therefore important to define how it applies to Portugal.

**Methods:** A literature review of ACOS was made in a first phase resulting in the drawing up of a document that was later submitted for discussion among a panel of chronic lung diseases experts, resulting in reflexions about diagnosis, treatment and clinical guidance for ACOS patients.

**Abbreviations:** ACOS, asthma-COPD overlap syndrome; BD, bronchodilation; CARAT, control of allergic rhinitis and asthma test; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; FENO, fractional exhaled nitric oxide; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 s; FVC, forced vital capacity; GINA, Global Initiative for Asthma; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; ICS, inhaled corticosteroid; IgE, immunoglobulin E; IL, interleukin; LABA, long acting beta agonist; LAMA, long acting muscarinic antagonist; LLN, lower limit of normal; mMRC scale, modified Medical Research Council scale; PEF, peak expiratory flow; RCT, randomized controlled trial; 6MWT, 6-min walking test.

\* Corresponding author.

E-mail address: [eva.padrão@gmail.com](mailto:eva.padrão@gmail.com) (E. Padrão).

<sup>1</sup> The first two authors listed (David Araújo and Eva Padrão) should be considered Co-First Author (equal contributions and credit to the work).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rppnen.2016.11.005>

2173-5115/© 2016 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Results:** There was a consensus among the experts that the diagnosis of ACOS should be considered in the concomitant presence of: clinical manifestations characteristic of both asthma and COPD, persistent airway obstruction (post-bronchodilator  $FEV_1/FVC < 0.7$ ), positive response to bronchodilator test (increase in  $FEV_1$  of  $\geq 200$  mL and  $\geq 12\%$  from baseline) and current or past history of smoking or biomass exposure. In reaching diagnosis, the presence of peripheral eosinophilia ( $> 300$  eosinophils/ $\mu$ L or  $> 5\%$  of leukocytes) and previous history of atopy should also be considered. The recommended first line pharmacological treatment in these patients is the ICS/LABA association; if symptomatic control is not achieved or in case of clinical severity, triple therapy with ICS/LABA/LAMA may be used. An effective control of the exposure to risk factors, vaccination, respiratory rehabilitation and treatment of comorbidities is also important.

**Conclusions:** The creation of initial guidelines on ACOS, which can be applied in the Portuguese context, has an important role in the generation of a broad nationwide consensus. This will give, in the near future, a far better clinical, functional and epidemiological characterization of ACOS patients, with the ultimate goal of achieving better therapeutic guidance.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introduction

Asthma and COPD are chronic lung diseases which are highly prevalent and have significant socio-economic impact.<sup>1,2</sup> Data from a recent nationwide study indicate that the current asthma prevalence in the Portuguese population is 6.8%.<sup>3</sup> The national prevalence for COPD was estimated in 9.0% and 5.3% in 2 previous studies – in selected age groups ( $\geq 40$  years old in one study and between 35 and 69 years old in the other); there is also another study carried out in the Lisbon area that showed a prevalence of 14.2% (in patients of 40 years old or more).<sup>4,5</sup> Both asthma and COPD affect the airways and are characterized by the presence of bronchial obstruction.<sup>1,2</sup> Even though these pathologies are heterogeneous, they usually present quite characteristic clinical symptoms, functional changes and underlying physiopathology, which enables a straightforward diagnosis in a majority of patients.<sup>1,4,6</sup> However, there is a growing consensus that typical asthma and COPD characteristics can both exist simultaneously in one patient, especially in those who are older and have a history of smoking.<sup>6–8</sup> Data from the INAsma study clearly show that, in Portugal, asthmatic patients smoke in the same proportion as the non-asthmatic and that the passive exposure is even higher in the first group.<sup>9</sup> In reality, there are patients with severe asthma, that has evolved over a long period and frequently with smoking habits, that eventually develop fixed airway obstruction, a pattern usually seen in COPD.<sup>10,11</sup> On the other hand, a positive bronchodilator test, as seen in many asthma patients, can be found in a significant proportion of COPD patients, although not of same magnitude.<sup>12,13</sup> In this context, the concept of ACOS (asthma-COPD overlap syndrome) has been used to describe this set of patients that present concomitant asthma and COPD characteristics. It is important to highlight that in this group of patients, although they show a broad clinical heterogeneity, there are essentially two types of patients: the asthmatic patient that develops ACOS and the COPD patient that presents clinical characteristics of ACOS. It is, thus, important to be aware that in these cases there is an initial distinct physiological base

that culminates in an overlap of symptoms, which can have implications for diagnosis and therapy.

The way these patients are characterized by the several entities analysing this issue is very heterogeneous, which makes it difficult to apply the concept of ACOS to the clinical situation in Portugal. In this context, there is a need for a first step towards clarification of concepts applied to the national context, in order to develop, in the near future, a broader ACOS medical consensus. This paper is an indexed literature revision on the subject, complemented by a series of critical reflexions regarding diagnostic criteria, patient identification, therapeutic approaches and guidelines for future clinical investigation.

## Methods

A literature review was carried out via the PubMed database by searching for MeSH Terms (“asthma”, “chronic obstructive lung disease”, “overlap syndrome”). Articles between 2006 and 2016 were selected as relevant if they had epidemiological data, diagnostic criteria, clinical symptoms and impact and therapeutic approaches. In a second phase, a working meeting was held with medical experts from the chronic lung diseases field (Pulmonology, Immunology, Family Medicine) where the several topics presented in this paper were discussed and proposals for recommendations on ACOS adapted to the Portuguese context drawn up.

## Clinical characterization and impact

The differentiation in terms of respiratory symptoms between asthma and COPD is, in many cases, quite difficult, because there are several areas where they can overlap, making the distinction more complicated. For example, the presence of chronic productive cough is more associated with COPD but can also be present in an asthmatic patient, which leads to a worse prognosis in terms of pulmonary function decline.<sup>14</sup> On the other hand, it is also common to have



the presence of asthmatic symptoms (occasional dyspnoea, sibilance) in COPD patients.<sup>15</sup> In terms of bronchodilator response, the reversibility seen, although typical in asthma, is not exclusive to it, as it is also observed in up to 50% of COPD patients.<sup>16</sup> Furthermore, the bronchial hyperresponsiveness, which is present in almost all asthma patients, can also be seen in a significant percentage of COPD cases.<sup>17</sup>

This clinical diversity leads to the overlap between these two obstructive respiratory diseases. It is possible, however, to isolate characteristics that enable the recognition of a new entity (ACOS) which aggregates features from both (asthma and COPD).

Several studies have analyzed the clinical differences between ACOS, COPD and asthma, showing a higher prevalence of respiratory symptoms in patients with ACOS compared to the other two alone.<sup>18,19</sup> In the ACOS group, studies show a more significant exertional dyspnoea (assessed by the mMRC score),<sup>20</sup> a higher percentage of sibilance when compared with COPD patients,<sup>21</sup> less physical capacity, more exacerbations and lower quality of life.<sup>22</sup> In the population-based study (EPI-SCAN<sup>21</sup>) the authors compared the prevalence of symptoms between COPD, asthma and ACOS patients, observing a higher percentage of dyspnoea in the ACOS group, more sibilance in the ACOS group when compared to the COPD group, and an equal percentage of productive cough in COPD and ACOS. Two other studies (GEIRD and PLATINO<sup>18,22</sup>) revealed, however, a higher percentage of productive cough in ACOS patients, even when compared to isolated cases of COPD.

On the other hand, the exercise capacity shown by ACOS patients was prospectively analyzed by Fu et al. in a 4-year follow-up study which concluded that the functional decrease in terms of 6-min walk test (6MWT) was lower in these patients compared to the COPD group.<sup>23</sup>

There is no consensus on the results concerning lung function, although many studies show lower values of FEV<sub>1</sub>, FVC and FEV<sub>1</sub>/FVC in patients with ACOS compared to COPD and asthma.<sup>18,24</sup> Other studies reveal that there are no significant differences between these groups in this area.<sup>23,25,26</sup>

In relation to radiological differences between ACOS and COPD, there seems to be a slightly less emphysema expression in the first group as well as a predilection for the upper lung lobes.<sup>27</sup>

There is a higher degree of consensus between the studies over exacerbations, with a higher rate in ACOS patients.<sup>18,19,21</sup> There is also a higher percentage of severe exacerbations and a higher rate of hospitalizations. In a study performed by Brzostek and Kokot a significant rate of recent exacerbations (69% in the last year) was observed.<sup>28</sup>

In terms of comorbidities, studies point towards a high prevalence in ACOS, especially cardiovascular ones. Some authors have referred to a higher incidence in ACOS patients compared to COPD and asthma but that is not applicable to the whole literature.<sup>20,24,28</sup> Miravittles et al. have used the *Charlson Comorbidity Index* as a mortality prognostic indicator, showing a significantly higher value in ACOS patients.<sup>21</sup>

Chronic obstructive pulmonary diseases, due to its prevalence and health-resource consumption needs, have a higher economic burden associated with them. Within these, COPD has clearly more burdensome than asthma.<sup>29</sup> However, a cost comparative analysis between ACOS and COPD, clearly

shows a higher value for the former, mainly because of the higher rate of hospital admission.<sup>30</sup>

The ACOS-associated mortality rate was addressed in a recent analysis of a multicentric Italian study (SARA study),<sup>31</sup> showing no significant differences compared to COPD but much higher than asthma.

## Diagnostic criteria/biomarkers

### Clinical criteria

The identification of patients with ACOS in daily clinical practice is based, in a first phase, on the recognition of certain clinical features of both asthma and COPD being present simultaneously in the same patient, as previously stated.<sup>6,7</sup>

**Proposed recommendation:** simultaneous presence of clinical features of asthma and COPD should be considered as a criterion for the diagnosis of ACOS.

### Spirometric criteria

The presence of persistent airflow limitation, defined as post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.7, is one of the criteria proposed by several authors for the diagnosis of ACOS.<sup>18,32,33</sup> The fixed cut-off value of this ratio, although an essential criterion for the diagnosis of COPD, does not help, however, the differentiation between asthma and COPD.<sup>2,6</sup>

A positive response to the bronchodilator test, usually associated with asthma diagnosis, can also be found in certain patients with COPD.<sup>1,16,34</sup> In these, this response tends to present a lower magnitude, may be inconsistent over time and does not necessarily reflect the presence of overlap syndrome.<sup>16,34,35</sup> However, since there are certain individuals who only manifest the first symptoms of asthma in adulthood, the presence of a positive response to bronchodilator test is also frequently assumed to be an agreed criterion to be considered for the diagnosis of ACOS, especially if it is a very positive response (increase of 15% and 400 mL in FEV<sub>1</sub>).<sup>36,37</sup>

**Proposed recommendation:** there was consensus among experts that the presence of persistent airway obstruction (defined as post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.7) associated with evidence of a positive response in bronchodilator test (defined as an increase in the value of FEV<sub>1</sub> of  $\geq 200$  mL and  $\geq 12\%$  from baseline) at least in one functional evaluation should be a criterion for the diagnosis of ACOS.

### Systemic and airway inflammation

Airway inflammation is a common feature of asthma and COPD; in many asthma phenotypes it is predominantly eosinophilic, while in COPD there is a predominant neutrophilia.<sup>38</sup> However, in asthmatic smokers or in severe or late-onset asthma, a neutrophilic inflammation has been demonstrated, which is similar to COPD.<sup>38,39</sup> On the other hand, peripheral or sputum eosinophilia, as well as the elevation of the fractional exhaled nitric oxide (FENO) and immunoglobulin E (IgE), although generally more often observed in asthmatic patients, have also been demonstrated in certain patients with COPD.<sup>1,40-43</sup> In addition,

a higher peripheral and sputum eosinophilia have been found in patients with COPD and partial reversibility of airflow limitation<sup>44</sup>; it was further observed that the presence of eosinophilia in the sputum of COPD patients has been associated with a better response to treatment with inhaled corticosteroids.<sup>16</sup> It is further noted that, in asthma, the presence of sputum eosinophilia is a factor that can be determinant for the development of fixed airway obstruction.<sup>45</sup> Thus, the applicability of these markers has been subject of study to support the diagnosis of ACOS.<sup>43,46</sup>

The identification of other systemic inflammation biomarkers that aid the diagnosis and help towards a better classification of patients with obstructive airway diseases has been investigated. Although several markers have been suggested, such as interleukin-6 (IL-6), periostin, C-reactive protein, among others, none of these has been, to date, included as diagnostic criteria, given the lack of evidence to support their applicability, since their role has not been yet completely determined.<sup>47-49</sup>

**Proposed recommendation:** peripheral eosinophilia (defined by the presence of >300 eosinophils/ $\mu$ L or >5% of the leukocytes) and elevation of IgE are aspects frequently found in this group of patients, and should be taken into account when considering the diagnosis, although they cannot be used as main diagnostic criteria. Since the determination of sputum eosinophilia is a method that is not widely available in Portugal and the determination of FENO has fallen into disuse, we did not consider recommending their inclusion as diagnostic criteria which could be used in clinical practice. There is no scientific evidence enough to support its use. There is not enough scientific evidence to support the use of other potential serum biomarkers in this context.

#### Exposure (tobacco and biomass combustion)

Smoking has been established as a risk factor for the development of COPD and it accelerates the rate of lung function decline in both asthma and COPD.<sup>1,2,50</sup> Additionally, it may be at the bottom of fixed airway obstruction development in asthmatics.<sup>1,51</sup> In a similar way, exposure to biomass combustion is also associated with airway obstruction.<sup>2,52</sup> Thus, (current or past) smoking habits, as well as a history of exposure to biomass, are generally included as criteria for the diagnosis of ACOS.

**Proposed recommendation:** the presence of current or past history of smoking or biomass combustion exposure should be considered as a criterion for the diagnosis of ACOS, as this exposure is associated with the development and severity of asthma and COPD.

#### History of asthma or atopy before 40 years old

The diagnosis of asthma is most commonly made in childhood, but sometimes it can only be diagnosed in adulthood.<sup>1</sup> Additionally, asthma, by itself, is a risk factor for COPD development.<sup>53</sup> On the other hand, atopy is assumed to be a risk factor commonly associated with asthma, but can also be found in a significant percentage of patients with COPD and may be a risk factor for development of COPD.<sup>1,54-56</sup> Thus, in most publications, for patients diagnosed with

COPD, these criteria have been taken into consideration for diagnosis of ACOS.

**Proposed recommendation:** the presence of a previous history of atopy is an aspect often found in this group of patients, so it should be taken into account when considering the diagnosis, although it cannot be assumed as a diagnostic criterion. It was not considered important to establish an age limit that should be taken into account or applied as a criterion.

#### Bronchial hyperresponsiveness

It has been shown that the presence of bronchial hyperresponsiveness, even though it may be found asymptotically in the general population, is associated with an increased risk of asthma and COPD, and might in both cases be a marker of more severe, more symptomatic disease and a greater decline in lung function.<sup>57,58</sup> In fact, bronchial hyperresponsiveness, present in virtually all asthmatic patients, may also be found in 60-90% of patients with COPD, and in these it may be associated with more symptoms and greater severity of obstruction.<sup>17,59</sup>

**Proposed recommendation:** since the presence of bronchial hyperresponsiveness is expected in asthmatic patients and bearing in mind that it can be detected in a very high proportion of COPD patients, the presence of this aspect, which has a low specificity, was not considered relevant for the diagnosis.

#### Definition

Several study groups have published highly diverse proposals for definitions and diagnostic criteria for ACOS, most of these recommendations originating from expert opinion consensus.<sup>47,60-62</sup> The description proposed by the joint project of GOLD and GINA characterizes ACOS as the presence of persistent airflow limitation with several characteristics usually associated with asthma and several characteristics usually associated with COPD.<sup>6</sup> This definition is vague and the diagnosis is based on the balance of attributes taken from a checklist with typical asthma and COPD aspects.

In fact, ACOS is still poorly characterized, both in terms of general risk factors and pathophysiology, and in terms of clinical symptoms, treatment response and prognosis. This is largely due to the fact that patients who meet criteria compatible with a possible diagnosis of ACOS are usually excluded from clinical trials targeting COPD or asthma.

**Table 1** summarizes the main definitions and diagnostic criteria proposed by several authors.

Therefore, although there is no agreed, established and validated definition for ACOS, this entity is widely recognized in clinical practice as an individualized phenotype demarcated from the spectrum of chronic obstructive airways disease.<sup>67</sup> In addition, the identification/recognition of this phenotype of chronic obstructive respiratory disease may influence the prognostic and therapeutic approach. Thus, it is really necessary to establish a consensus, based on a review of the available literature and professional experience, to standardize the diagnosis of ACOS and outline

Table 1 Main definitions and diagnostic criteria proposed.

Diagnostic criteria/ references	7 (Gibson PG)	32 (Hardin M)	62 (Solé- Cataluna JJ)	63 (Czech guidelines)	64 (Louie S)	65 (Izquierdo- Alonso JL)	6 (Joint project of GOLD and GINA)	18 (Wenezes AM)	66 (Finish Guide- lines)	60 (Alshabanat A)	36 (Sin DD)	46 (Cosio BG)
<b>Clinical criteria</b>												
No. of similar characteristics of asthma and COPD	X						X					
Simultaneously diagnosis of asthma and COPD					X			X				
COPD and diagnosis or symptoms of asthma before age 40		X				X			X (M)			
COPD with previous diagnosis of asthma			X (M)	X (M)						X	X (M)	X (M)
<b>Bronchodilation test</b>												
Very positive response (>400 mL and >15% FEV <sub>1</sub> ) in COPD patients			X (M)	X (M)					X (M)			X (M)
Very positive response (>400 mL FEV <sub>1</sub> )											X (M)	
Positive response (>200 mL and >12% FEV <sub>1</sub> ) in COPD patients			X (m) R	X (m)				X	X (m) R		X (m) 2R	X (m) 2R
Positive response (≥ 15% FEV <sub>1</sub> or ≥12% and 200 mL FEV <sub>1</sub> )					X							
<b>Eosinophilia</b>												
Peripheral, in COPD patients											X (m)	X (m)
In sputum, in COPD patients			X (M)	X (M)					X (M)			
<b>Other</b>												
†Total IgE or previous history of atopy +COPD			X (m)	X (m)	X				X (m)	X	X (m)	X (m)
†FENO + COPD												
Bronchial hyperre- sponsiveness + DPOC				X (M) X (M)					X (M)	X		
Evolution of PEF typical of asthma/PEF variability + COPD									X (m)	X		
Age ≥ 40 years					X							

X, indicates the references that include the criteria; M, considered a major criterion; m, considered a minor criterion; R, in repeated assessments; 2R, in at least two assessments.



an approach strategy for this group of patients, for whom randomized controlled clinical trials (RCTs) are still missing.

**Proposed recommendation:** the diagnosis of ACOS should be considered in the concomitant presence of:

- 1) simultaneous clinical manifestations characteristic of both asthma and COPD
- 2) persistent airway obstruction, defined as post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.7, evaluated in a period of clinical stability
- 3) positive response in bronchodilator test, defined by an increase in the value of FEV<sub>1</sub> of  $\geq 200$  mL and  $\geq 12\%$  from baseline
- 4) current or past history of smoking or exposure to biomass combustion

As aspects that are usually present in this group of patients and that can be taken into account in the diagnostic consideration, we highlight peripheral eosinophilia ( $>300$  eosinophils/ $\mu$ L or  $>5\%$  of leukocytes) and previous history of atopy. In annex 1, a representation of the proposed algorithm is presented.

## Prevalence

Views on the prevalence of ACOS vary greatly among the published studies, reflecting the different diagnostic criteria applied in each, as well as the different populations analyzed.<sup>68-76</sup>

In asthmatic patients, prevalence of ACOS has been reported as ranging between 13 and 30%.<sup>22,77-79</sup> However, when broader criteria are used and subpopulations of older patients are analyzed, the prevalence recorded is higher; for example, in a subgroup of asthmatic patients older than 65 years, a prevalence of 61% was found.<sup>22</sup>

Within the group of patients with COPD, the estimated prevalence of ACOS is also varies greatly across studies, with values ranging between 9% and 55%.<sup>18,65,77,80-82</sup>

In the population-based study PLATINUM, the prevalence of ACOS was 2%, and the prevalence of asthma and COPD was 2% and 12%, respectively.<sup>18</sup> In other similar studies, a prevalence of ACOS in the general population ranging between 2 and 5% was found, with increasing prevalence associated with an increase of the age group being analyzed.<sup>22,83</sup>

Due to lack of studies to date, ACOS prevalence data relating to Portugal are not known

## Approach

### Treatment

Similar to the other chronic obstructive pulmonary diseases, the therapeutic approach to ACOS patients always starts with a risk factor exposure control, in which we highlight smoking, exposure to biomass, allergens exposure, anti-infectious prevention, among many others. It is important to have a clinical based approach, balanced with the presence of comorbidities and further assessment (lung function, eosinophilia, among others).

In terms of pharmacological therapy, the clinical evidence in ACOS is limited, because the majority of these

patients are systematically excluded from most of the clinical COPD and asthma pharmacological clinical trials. Only three studies (one with the use of LAMA<sup>84</sup> and the other two with oral corticosteroids<sup>85,86</sup>) were performed specifically in this group of patients. The majority of the consensus documents points, however, towards an important role of bronchodilators with LABA, isolated or in combination with LAMA, always associated with ICS.<sup>6,63,66,87</sup> The use of ICS/LABA as a first line of therapy is recommended by the majority of the consensus.

The use of LABA alone in asthma patients has been associated with poor disease control, increase of its severity and mortality, and therefore its use is contraindicated in asthma patients.<sup>88</sup> Although this fact has not been established in ACOS, the majority of the guidelines extrapolate this consideration into this group.

The use of ICS in ACOS patients has been revealed as beneficial when compared to its use in COPD, resulting in an improvement in FEV<sub>1</sub>.<sup>89</sup> The ICS dose used can be adjusted to each patient, depending on their symptoms and smoking habits.<sup>64,90,91</sup>

Triple therapy with ICS/LABA/LAMA has shown an exacerbation reduction in COPD patients<sup>92</sup> but this fact has yet to be proven in ACOS. However, most of the consensus documents consistently point to the use of this approach in non-controlled patients with ICS/LABA.

New therapies have begun to be studied in ACOS patients, such as the use of the monoclonal antibody anti-IgE, omalizumab, which seems to show promising results in terms of symptomatic improvement and exacerbations reduction.<sup>93,94</sup> Other specific therapies focused on the relevant role of eosinophils (anti IL-5, anti IL-13 and anti IL-33 drugs), treatments regarding the neutrophilic expression (macrolides, *p38 mitogenactivated protein kinase* inhibitors, anti IL-1 and anti IL-17 antibodies, phosphodiesterase 4 inhibitors) could play a significant role on the prognosis of ACOS patients.<sup>95</sup>

As referred to above, the appropriate treatment of the frequent comorbidities present in these patients is crucial, as well as an effective vaccination coverage and the implementation of a pulmonary rehabilitation programme, especially in patients with a higher COPD burden, which in more advanced stages, determines the prognosis of patients with ACOS characteristics. Moreover, it is necessary to verify in a consistent and regular way the inhalation technique, reinforcing the importance of the inhaled therapy adherence.

### Proposed recommendations:

- ICS/LABA as first line therapy. In patients which are not controlled or whose clinical severity justifies, a triple therapy with ICS/LABA/LAMA should be used.
- Non-pharmacological therapy such as pulmonary rehabilitation should be done in ACOS patients with uncontrolled symptomatology (frequent exacerbations).
- Comorbidities treatment should be optimized for a better control of the lung disease.
- Risk factors exposure control (smoking, biomass, allergens exposure) and vaccination coverage (influenza and anti-pneumococcal).

### Referral and follow-up

The best way forward for these patients in terms of health care is still not completely established, however, the GINA and GOLD recommendation document reveals some guidance such as: ACOS patients should be referred to a specialist if they present persistent or uncontrolled symptoms and/or common exacerbations, if there is a diagnostic uncertainty, atypical symptoms/signs, or important comorbidities.<sup>6</sup>

#### Proposed recommendations:

- The patient with ACOS should be given a specialized hospital appointment if control of symptoms has not been achieved or if there is a diagnostic uncertainty. If clinical stability is achieved in a consistent way, the patient's follow-up can be performed by the family doctor.
- The frequency of the follow-up of these patients is going to depend on their clinical stability and/or severity. However, given the characteristics shown by these patients, a medical observation for symptoms control on, at least, a twice a year basis is recommended, as well as a spirometric evaluation with a bronchodilator test at least once a year. To help the assessment of symptoms control, the mMRC dyspnoea scale and, especially, in patients with a higher asthmatic component, the CARAT questionnaire (although not validated in ACOS) should be used.

### Conclusions

This document sets forward the heterogeneity of diagnosis that still exists in this area, which underlines its importance as a first stage in the examination of this field. It seems clear there is a group of patients who share characteristics that cross the COPD and asthma spectrum, it is therefore crucial to achieve a more accurate identification of these patients, enabling a more effective therapeutic approach. In the future this characterization of ACOS patients will provide for the development of national prevalence studies and the evaluation of the impact of different pharmacological and non-pharmacological therapies, which will complement our knowledge of this entity and optimize treatment strategies.

This document constitutes a first step towards what might become a nationwide Portuguese consensus in relation to ACOS, which would strengthen the medical community's vision on this subject.

### Ethical disclosures

**Protection of human and animal subjects.** The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

**Confidentiality of data.** The authors declare that no patient data appear in this article.

**Right to privacy and informed consent.** The authors declare that no patient data appear in this article.

### Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

### Acknowledgements

We would like to thank the participation, as members of the Advisory Board, and contribution in the face-to-face meeting for discussion and revision of the theme to the physicians: Marta Drummond, MD, PhD, Mafalda van Zeller, MD, Margarida Redondo, MD, Eurico Silva, MD, Rui Costa, MD, Jaime Correia de Sousa, MD, PhD, Ana Todo Bom, MD, PhD, Tiago Alfaro, MD, Bugalho de Almeida, MD, PhD, Manuel Branco Ferreira, MD, PhD, Sandra André, MD and Filipa Todo Bom, MD.

It is recognized the support in the form of Educational Grant from Mundipharma Pharmaceuticals Ltd.

### Appendix A. Supplementary material

Supplementary material associated with this article can be found in the online version available at [doi:10.1016/j.rppnen.2016.11.005](https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2016.11.005).

### References

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Available at: <http://www.ginasthma.org> [accessed 2016].
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Available at: <http://www.goldcopd.org> [accessed 2016].
3. Sa-Sousa A, Morais-Almeida M, Azevedo LF, Carvalho R, Jacinto T, Todo-Bom A, et al. Prevalence of asthma in Portugal – The Portuguese National Asthma Survey. *Clin Transl Allergy*. 2012;2:15.
4. Cardoso J, Ferreira JR, Almeida J, Santos JM, Rodrigues F, Matos MJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in Portugal: Pneumobil (1995) and 2002 prevalence studies revisited. *Rev Port Pneumol*. 2013;19:88–95.
5. Bárbara C, Rodrigues F, Dias H, Cardoso J, Almeida J, Matos MJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease prevalence in Lisbon, Portugal: the burden of obstructive lung disease study. *Rev Port Pneumol*. 2013;19:96–105.
6. Joint project of GOLD and GINA. Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). Global Initiative for Asthma, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Available at: <http://www.ginasthma.org> and <http://www.goldcopd.org> [accessed 2015].
7. Gibson PG, Simpson JS. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 2009;64:728–35.
8. van den Berge M, Aalbers R. The asthma-COPD overlap syndrome: how is it defined and what are its clinical implications? *J Asthma Allergy*. 2016;9:27–35.
9. Pereira AM, Morais-Almeida M, Sá e Sousa A, Jacinto T, Azevedo LF, Robalo Cordeiro C, et al. Environmental tobacco smoke exposure at home and smoking prevalence in the general Portuguese population – the INAsma study. *Rev Port Pneumol*. 2013;19:114–24.



10. Aanerud M, Carsin AE, Sunyer J, Dratva J, Gislason T, Jarvis D, et al. Interaction between asthma and smoking increases the risk of adult airway obstruction. *Eur Respir J*. 2015;45:635-43.
11. Jenkins HA, Cherniack R, Szefer SJ, Covar R, Gelfand EW, Spahn JD. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest*. 2003;124:318-1324.
12. Hanania NA, Sharafkhaneh A, Celli B, Decramer M, Lystig T, Kesten S, et al. Acute bronchodilator responsiveness and health outcomes in COPD patients in the UPLIFT trial. *Respir Res*. 2011;12.
13. Albert P, Agusti A, Edwards L, Tal-Singer R, Yates J, Bakke P, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67:701-8.
14. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med*. 1998;339:1194-200.
15. Watson L, Vestbo J, Postma DS, Decramer M, Rennard S, Kiri VA, et al. Gender differences in the management and experience of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2004;98:1207-13.
16. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2008;31:742-50.
17. van den Berge M, Vonk JM, Gosman M, Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Sterk PJ, et al. Clinical and inflammatory determinants of bronchial hyperresponsiveness in COPD. *Eur Respir J*. 2012;40:1098-105.
18. Menezes AM, Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest*. 2014;145:297-304.
19. Hardin M, Cho M, McDonald ML, Beaty T, Ramsdell J, Bhatt S, et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. *Eur Respir J*. 2014;44:341-50.
20. Pleasants RA, Ohar JA, Croft JB, Liu Y, Kraft M, Mannino DM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma-patient characteristics and health impairment. *COPD*. 2014;11:256-66.
21. Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med*. 2013;107:1053-60.
22. de Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS ONE*. 2013;8:e62985.
23. Fu JJ, Gibson PG, Simpson JL, McDonald VM. Longitudinal changes in clinical outcomes in older patients with asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome. *Respiration*. 2014;87:63-74.
24. Chung JW, Kong KA, Lee JH, Lee SJ, Ryu YJ, Chang JH. Characteristics and self-rated health of overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:795-804.
25. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, Tammilehto L, Kilpeläinen M, Kinnula VL, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma*. 2011;48:279-85.
26. Kitaguchi Y, Yasuo M, Hanaoka M. Comparison of pulmonary function in patients with COPD, asthma-COPD overlap syndrome, and asthma with airflow limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:991-7.
27. Gao Y, Zhai X, Li K, Zhang H, Wang Y, Lu Y, et al. Asthma COPD overlap syndrome on CT densitometry: a distinct phenotype from COPD. *COPD*. 2016;13:471-6.
28. Brzostek D, Kokot M. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome in Poland. Findings of an epidemiological study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014;31:372-9.
29. Shaya FT, Dongyi D, Akazawa MO, Blanchette CM, Wang J, Mapel DW, et al. Burden of concomitant asthma and COPD in a Medicaid population. *Chest*. 2008;134:14-9.
30. Gerhardtsson de Verdier M, Adersson M, Kem DM, Zhou S, Turmceli O. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: doubled costs compared with patients with asthma alone. *Value Health*. 2015;18:759-66.
31. Sorino C, Pedone C, Scichilone. Fifteen-year mortality of patients with asthma-COPD overlap syndrome. *N Eur J Intern Med*. 2016;June. pii:S0953-6205(16)30189-3.
32. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NH, Schroeder JD, Make BJ, et al. The clinical features of overlap between COPD and asthma. *Respir Res*. 2011;12:127.
33. Iwamoto H, Gao J, Koskela J, Kinnula V, Kobayashi H, Laitinen T, et al. Differences in plasma and sputum biomarkers between COPD and COPD-asthma overlap. *Eur Respir J*. 2014;43:421-9.
34. Calverley PM, Albert P, Walker PP. Bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease: use and limitations. *Lancet Respir Med*. 2013;1:564-73.
35. Postma DS, Reddel HK, ten Hacken NHT, van den Berge M. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: similarities and differences. *Clin Chest Med*. 2014;35:143-56.
36. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J*. 2016;48:664-73.
37. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet*. 2010;376:803-13.
38. Mauad T, Dolnikoff M. Pathologic similarities and differences between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:31-8.
39. Ravensberg AJ, Slat AM, van Wetering S, Janssen K, van Wijngaarden S, de Jeu R, et al. CD8(+) T cells characterize early smoking-related airway pathology in patients with asthma. *Respir Med*. 2013;107:959-66.
40. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014;44:1697-700.
41. George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;1:18.
42. Chou KT, Su KC, Huang SF, Hsiao YH, Tseng CM, Su VY, et al. Exhaled nitric oxide predicts eosinophilic airway inflammation in COPD. *Lung*. 2014;192:499-504.
43. Tsutomu T, Hisatoshi S, Tsuneyuki T, Kazuto M, Keiji K, Uichiro K, et al. Biomarker-based detection of asthma-COPD overlap syndrome in COPD populations. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*. 2015;10:2169-76.
44. Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, Braccioni F, Guzzinati I, Saetta M, et al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1773-7.
45. Konstantellou E, Papaioannou AI, Loukides S, Patentakis G, Papaportfyriou A, Hillas G, et al. Persistent airflow obstruction in patients with asthma: characteristics of a distinct clinical phenotype. *Respir Med*. 2015;109:1404-9.
46. Cosio BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluna JJ, de-Torres JP, et al. Defining the asthma-COPD overlap syndrome in a COPD cohort. *Chest*. 2016;149:45-52.
47. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The Asthma-COPD overlap syndrome: a new entity? *COPD Res Pract*. 2015;1:8.
48. Fu JJ, McDonald V, Gibson P, Simpson JL. Systemic inflammation in older adults with Asthma-COPD overlap syndrome. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6:316-24.
49. Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:1241-9.
50. James A, Palmer L, Kicic E, Maxwell P, Lagan S, Ryan G, et al. Decline in lung function in the Busseton Health Study: the



- effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:109–14.
51. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax*. 2003;58:322–7.
52. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:693–718.
53. Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, Hernandez P, Chapman KR, Cowie R, et al. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax*. 2015;70:822–9.
54. Sparrow D, O'Connor G, Weiss ST. The relation of airways responsiveness and atopy to the development of chronic obstructive lung disease. *Epidemiol Rev*. 1988;10:29–47.
55. Fattahi F, ten Hacken NH, Löfdahl CG, Hylkema MN, Timens W, Postma D, et al. Atopy is a risk factor for respiratory symptoms in COPD patients: results from the EUROSCOP study. *Respir Res*. 2013;14:10.
56. de Marco R, Marcon A, Rossi A, Antó JM, Cerveri I, Gislason T, et al. Asthma, COPD and overlap syndrome: a longitudinal study in young European adults. *Eur Respir J*. 2015;46:671–9.
57. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:1802–11.
58. Burney CGJ, Britton JR, Chinn S, Tattersfield A, Papacosta A, Kelsonet M, et al. Descriptive epidemiology of bronchial reactivity in an adult population: results from a community study. *Thorax*. 1987;42:38–44.
59. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, Connett J, Kanner R, Lee W, et al. The Lung Health Study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:301–10.
60. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Daiiri M, FitzGerald J. Asthma and COPD overlap syndrome (ACOS): a systematic review and meta analysis. *PLoS ONE*. 2015;10:e0136065.
61. Slat A, Taube C. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap: asthmatic chronic obstructive pulmonary disease or chronic obstructive asthma? *Ther Adv Respir Dis*. 2016;10:57–71.
62. Soler-Cataluna JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marin J, Agüero R, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:331–7.
63. Kobizek V, Chlumsky J, Zindr V, Neumannova K, Zatrroukal J, Zak J, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Physiological society: a novel phenotypic approach to COPD with patient oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2013;157:189–201.
64. Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Avdalovic M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013;6:197–219.
65. Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González-moro JM, de Lucas-Ramos P, Unzueta I, Ribera X, Antón E, et al. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2013;107:724–31.
66. Kankaanranta H, Harju T, Kilpeläinen M, Mazur W, Lehto J, Katajisto M, et al. Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: the finish guidelines. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116:291–307.
67. Miravittles M, Alcazar B, Alvarez FJ, Bazús T, Calle M, Casanova C, et al. What pulmonologists think about the asthma – COPD overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1321–30, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S88667>.
68. Gibson PG, McDonald VD. Asthma-COPD overlap 2015: now we are six. *Thorax*. 2015;70:683–91.
69. Cazzola M, Rogliani P. Do we really need asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome? *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:977–83.
70. Tho NV, Park HY, Nakano Y. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): a diagnostic challenge. *Respirology*. 2016;21:410–8.
71. Wurst KE, Kelly-Reif K, Bushnell GA, Pascoe S, Barnes N. Understanding asthma chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Respir Med*. 2016;110:1–11.
72. Caillaud D, Chanez P, Escamilla R, Burgel PR, Court-Fortune I, Nesme-Meyer P, et al. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) versus pure COPD: a distinct phenotype? *Allergy*. 2016.
73. Kumbhare S, Pleasants R, Ohar JA, Strange C. Characteristics and prevalence of asthma/chronic obstructive pulmonary disease overlap in the United States. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:803–10.
74. Wheaton AG, Pleasants RA, Croft JB, Ohar JA, Heidari K, Mannino DM, et al. Gender and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *J Asthma*. 2016;53:720–31.
75. Ding B, DiBonaventura M, Karlsson N, Ling X. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome in the urban Chinese population: prevalence and disease burden using the 2010, 2012, and 2013 China National Health and Wellness Surveys. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1139–50.
76. Kiljander T, Helin T, Venho K, Jaakkola A, Lehtimäki L. Prevalence of asthma-COPD overlap syndrome among primary care asthmatics with a smoking history: a cross-sectional study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015;25:15047.
77. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139:752–63.
78. Milanese M, Di Marco F, Corsico AG, Rolla G, Sposato B, Chiecobianchi F, et al. Asthma control in elderly asthmatics. An Italian observational study. *Respir Med*. 2014;108:1091–9.
79. Andersen H, Lampela P, Nevanlinna A, Säynäjäkangas O, Keistinen T. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD. *Clin Respir J*. 2013;7:342–63.
80. Weatherall M, Shirlcliffe P, Travers J, Beasley R. Use of cluster analysis to define COPD phenotypes. *Eur Respir J*. 2010;36:472–4.
81. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:662–71.
82. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirlcliffe PM, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax*. 2008;63:761–7.
83. Diaz-Guzman E, Khosravi M, Mannino DM. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the U.S. population. *COPD*. 2011;8:400–7.
84. Magnussen H, Bugnas B, van Noord J, Schmidt P, Gerken F, Kesten S. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir Med*. 2008;102:50–6.
85. Chanez P, Vignola A, O'Shaughnessy T, Enander I, Li D, Jeffery P, et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155.
86. Brightling C, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan M, Wardlaw A, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2000;356:1480–5.
87. Nagai A, Aizawa H, Aoshiba K, Asano K, Hirata K, Ichinose M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of COPD. 3rd

- ed. Tokyo (Japan): The Japanese Respiratory Society. Medical Review Co. Ltd.; 2009.
88. Chowdhury BA, The Dal Pan G. FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med*. 2010;362:1169–71.
89. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kubo K. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J COPD*. 2012;7:283–9.
90. Ishiura Y, Fujimura M, Shibata Y, Ohkura N, Harai J, Kasahara K. A comparison of the efficacy of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in asthma-COPD overlap syndrome. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;35:28–33.
91. Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R, Thompson JM, Wood SF, Thomson NC. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax*. 2005;60:282–7.
92. Zhong N, Wang C, Zhou X, Zhang N, Humphries M, Wang L, et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J COPD*. 2015;10:1015–26.
93. Tat T, Cilli A. Omalizumab treatment in asthma-COPD overlap syndrome. *J Asthma*. 2016;4:1–3.
94. Yalcin AD, Celik B, Yalcin AN. Omalizumab (anti-IgE) therapy in the asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) and its effects on circulating cytokine levels. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2016;38:253–6.
95. Barnes PJ. Therapeutic approaches to asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:531–45.



## **ESTUDO 6**

Cardoso J, Coelho R, Rocha C, Coelho C, Semedo L, Bugalho Almeida A - Prediction of severe exacerbations and mortality in COPD: the role of exacerbation history and inspiratory capacity/total lung capacity ratio - International Journal of COPD 2018;13:1105–1113

<https://doi.org/10.2147/COPD.S155848>

O autor participou na concepção, execução, interpretação dos resultados e redação do estudo



# Prediction of severe exacerbations and mortality in COPD: the role of exacerbation history and inspiratory capacity/total lung capacity ratio

This article was published in the following Dove Press journal:  
International Journal of COPD

João Cardoso<sup>1,2</sup>  
Ricardo Coelho<sup>1</sup>  
Carla Rocha<sup>1</sup>  
Constança Coelho<sup>3</sup>  
Luísa Semedo<sup>1,2</sup>  
A Bugalho Almeida<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal; <sup>2</sup>Nova Medical School/Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Portugal; <sup>3</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Portugal

**Background:** Severe exacerbations and mortality are major outcomes in COPD, and risk factors for these events are actively searched for. Several predictors of mortality have been identified in COPD. The inspiratory capacity/total lung capacity (IC/TLC) ratio has been shown to be a strong predictor of all cause and respiratory mortality in patients with COPD. The major objectives of this study were to analyze which clinical parameters, including lung volumes, were the best predictors of the 5-year cumulative risk of hospital admissions or death and the 5-year risk of exacerbations, in stable COPD patients.

**Methods:** This study retrospectively reviewed data from 98 stable COPD patients, consecutively recruited in 2012. Forced expiratory volume in 1 s (FEV<sub>1</sub>), modified Medical Research Council dyspnea scale, exacerbation history (ExH), Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011 groups, and lung volumes were reviewed. Five years later, this population was evaluated for cumulative exacerbations, hospital admissions, and mortality. All the population, and GOLD group D separately, were analyzed.

**Results:** The cumulative 5-year combined risk of hospital admission or death was significantly predicted by the ExH and the IC/TLC ratio. Analyzing separately group D, FEV<sub>1</sub> was the only predictor of this outcome. The frequency of exacerbations in the previous year was the best predictor of future cumulative 5-year risk of subsequent exacerbations, both for the total population and the GOLD D group.

**Conclusion:** ExH and IC/TLC ratio were the best predictors of the most severe outcomes in COPD (admissions or mortality), independently of COPD severity. FEV<sub>1</sub> was the only predictor of the cumulative 5-year combined risk of hospital admission or death in the GOLD D group. ExH was the best predictor of 5-year cumulative future risk of exacerbations. Besides FEV<sub>1</sub> and ExH, the IC/TLC ratio can be a useful predictor of severe outcomes in COPD.

**Keywords:** FEV<sub>1</sub>, severe outcomes, admissions, mortality, IC/TLC ratio

## Introduction

The prognosis of COPD is a major concern in the present management of the disease, as it is a significant cause of mortality<sup>1</sup> and estimated to be increasing.<sup>2-5</sup> COPD is the 4th leading cause of death worldwide, and it is estimated that, by 2020, it will be the 3rd leading cause.<sup>6</sup>

Identifying high risk patients and the factors that can best predict the worse outcomes, severe exacerbations with hospital admissions and risk of death, are major objectives that should be applied in clinical practice.<sup>5</sup>

COPD is a complex and heterogeneous disease, and several factors are related to adverse events. Exacerbations are major risk factors for progression of disease,<sup>7</sup>

Correspondence: João Cardoso  
Department of Respiratory Medicine,  
Hospital de Santa Marta, Centro  
Hospitalar Lisboa Central, Rua de Santa  
Marta, 1169-1024 Lisboa, Portugal  
Tel/fax +351 213594268  
Email joaocardoso@meo.pt

submit your manuscript | [www.dovepress.com](http://www.dovepress.com)  
Dovepress  
<https://doi.org/10.2147/COPD.S155948>

International Journal of COPD 2018:13 1105–1113

1105

© 2018 Cardoso et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <http://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). By accessing the work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 42 and 5 of our Terms (<http://www.dovepress.com/terms.php>).

significant worsening of symptoms,<sup>8</sup> exercise capacity,<sup>8</sup> poor quality-of-life,<sup>9</sup> and mortality.<sup>10</sup> Severe exacerbations resulting in hospital admissions have significant in-hospital mortality.<sup>11,12</sup> Survival after admission is poor and related to the number of previous severe exacerbations.<sup>11,13,14</sup>

The prognosis of COPD is highly related to the severity and frequency of acute exacerbations, especially with the severe ones that result in hospital admission.<sup>11,15</sup> Both severe exacerbations and mortality are major outcomes in COPD, and risk factors for these events are actively searched for in order to modify the course of the disease.<sup>16</sup>

Several predictors of mortality in COPD have been identified: forced expiratory volume in 1 s (FEV<sub>1</sub>), age, body mass index (BMI), dyspnea, exercise capacity, exacerbation frequency, previous severe exacerbations, BODE index, and the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) classes.<sup>17–23</sup>

The mortality predictive capacity of the GOLD 2011 classification has been compared to the previous stratification using FEV<sub>1</sub> severity, and it has been demonstrated that the multicomponent definition is not a better predictor than FEV<sub>1</sub> alone.<sup>21</sup>

Lung function studies in COPD are mainly derived from spirometry, and FEV<sub>1</sub> is a powerful marker of the severity, progression of the disease, and risk of mortality.<sup>18,21,24</sup> However, FEV<sub>1</sub> is poorly correlated with clinical variables such as symptoms or exacerbations.

Other lung function variables (such as lung volumes, diffusing capacity for carbon monoxide [DLCO], exercise capacity, blood gases, or presence of respiratory insufficiency) are known to represent useful parameters that can help to understand the physiopathology of dyspnea, exercise limitation, and hypoxemia. These tests are recommended in certain circumstances, but are not usually used as predictors for adverse events in conjunction with other clinical dimensions.<sup>16</sup>

It is known that the inspiratory capacity/total lung capacity (IC/TLC) ratio, that represents the static hyperinflation, sometimes designated as the inspiratory fraction, is highly related to dyspnea and exercise capacity, as it is worsened in exercise (dynamic hyperinflation).<sup>25,26</sup> Several studies have concluded that this ratio can be very useful in understanding clinical effects (dyspnea,<sup>27</sup> exercise capacity limitation,<sup>28</sup> muscular weakness,<sup>29</sup> and eventually exacerbations<sup>30,31</sup>) and can be used as a strong predictor of all cause and respiratory mortality in COPD patients.<sup>25,32,33</sup> However, these findings have not been applied in recommendations and clinical practice.

The major objectives of this study were to analyze which clinical parameters, including lung volumes determination, and the IC/TLC ratio in particular, were the best predictors of the 5-year cumulative risk of hospital admissions or death and the 5-year risk of exacerbations, in stable COPD patients.

## Methods

### Design and population

We used in this study a previous sample of 100 patients with COPD followed at the ambulatory Pulmonary Clinic of Hospital de Santa Marta, Lisbon, Portugal. Stable COPD patients were consecutively recruited between January and February 2012, in order to compare their different classification by the GOLD 2011 versus the previous GOLD 2007. Patients had a clinical diagnosis of COPD confirmed by a post bronchodilator forced expiratory volume in 1 s/forced vital capacity (FEV<sub>1</sub>/FVC) < 0.70. Patients were in a stable state, and with no exacerbations in the previous 3 months. At that time, patients with a history of asthma, other associated lung conditions, previous lung surgery, lung cancer, or significant and unstable cardiac condition were excluded. This sample was classified according to the ABCD of GOLD 2011 (FEV<sub>1</sub>, modified Medical Research Council [mMRC] dyspnea scale, previous year exacerbations), and all patients performed spirometry and lung volume determination by plethysmography by the same respiratory technicians. Not all patients had a DLCO or blood gases determination, so we excluded these parameters of the analysis. All lung function variables analyzed are postbronchodilator. Respiratory function tests were performed according to ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society) recommendations,<sup>34,35</sup> and the European Community for Steel and Coal/ERS reference values were used.<sup>36</sup>

The study involved a 5-year retrospective review of patients who presented to the Pulmonary Clinic of the Hospital. Of this sample of 100 patients, 98 patients were included in this study, as two patients had no lung volume determination. Patients were considered alive if they had a regular follow-up in the first 4 months of 2017. Death of patients was confirmed by consulting our records or the national registry. The all-cause mortality is used in this study, as the cause of death was not possible to identify in all patients.

### Data collection and follow-up

Data were collected by the authors from the clinical files, and admission and discharge records. Data collected included baseline demographic data, respiratory function assessments, and previous exacerbations. Patients were categorized according to the GOLD 2011 classification as GOLD A, B, C,

or D (GOLD A – FEV<sub>1</sub> ≥ 50%, mMRC < 2, Exacerbations < 2; GOLD B – FEV<sub>1</sub> ≥ 50%, mMRC ≥ 2, Exacerbations < 2; GOLD C – FEV<sub>1</sub> < 50%, mMRC < 2, Exacerbations ≥ 2; GOLD D – FEV<sub>1</sub> < 50%, mMRC ≥ 2, Exacerbations ≥ 2).<sup>37</sup>

Follow-up extended until 60 months (5 years) after the initial baseline data collection. Hospitalizations, exacerbations, and deaths were collected from the clinical files, and admission and discharge records. We analyzed the total population and the GOLD D group separately.

## Outcomes

The primary composite outcome was death or admissions from the baseline data collection until 60 months. The secondary outcome was exacerbations from the baseline data collection until 60 months.

## Statistical analysis

All categorical variables were expressed as numbers or percentages. All continuous variables were expressed using median and minimum–maximum. Between group analysis was performed using the Mann–Whitney *U*-test or the  $\chi^2$  test, respectively, for continuous and discrete variables. Exploratory univariate analyses were performed, followed by multivariate regression analyses. Variables selected for the multivariate analyses were those with an  $\alpha < 0.05$  (two-sided) on univariate analyses. Variables were selected using the backward step elimination. The Bonferroni correction was applied to both univariate and multivariate analyses when necessary. Tests were considered significant at  $\alpha = 0.05$  significance level (two-sided). SPSS v20 was used for statistical analysis.

## Ethics committee approval

This study was approved by the Institutional Review Board of Hospital de Santa Marta, CHLC. The need for written informed consent from all participants was waived

because this was a retrospective study with anonymized patient data.

## Results

### Baseline values by GOLD group

There were several significant differences on baseline parameters between the GOLD groups (Table 1 and Figures 1–4).

Forty-nine percent of patients were classified as group D, and 70% as groups B and D. Groups C and D had higher than normal static lung volumes, consistent with the presence of hyperinflation and emphysema (total lung capacity, intrathoracic gas volume, residual volume). Interestingly, group D had a significantly lower IC than group C (Table 1). FEV<sub>1</sub> declined across groups, being worse in group D. There was no difference between groups A and B (Figure 1). The mMRC was significantly higher in group D compared to group B (Figure 2). All lung function parameters showed differences between GOLD groups. Previous year exacerbations were lower than two in group C, which means that these patients were mainly classified by their lung function severity. Group D had more than two exacerbations, on average (Figure 3). IC/TLC (%) also declined across groups, being worse in group D. There was no difference between groups A and B (Figure 4).

### Comparison of variables at baseline and outcomes at 5 years by GOLD group

Table 2 shows the comparison of variables at baseline and outcomes at 5 years by GOLD group. Almost 70% of GOLD C patients and almost 90% of GOLD D patients experienced exacerbations during the 5-year follow-up. There were 24 deaths during follow-up, 67% of which were in group D, meaning that the death rate in the other three groups was 33%. There were 53 admissions during follow-up, 67.3%

**Table 1** Baseline characteristics by GOLD 2011 group

Parameter	A (n=16)	B (n=21)	C (n=13)	D (n=48)
Age (years)	63.0 (49.0–80.0)	65.0 (49.0–80.0)	70.0 (49.0–74.0)	67.0 (44.0–80.0)
Female, n (%)	1 (6.2)	7 (33.3)	1 (7.7)	6 (12.5)
IC (%)	110.5 (76.0–143.0) <sup>a,c</sup>	106.0 (47.0–161.0) <sup>b</sup>	96.0 (51.0–115.0) <sup>c</sup>	72.0 (31.0–141.0)
FEV <sub>1</sub> /FVC	65.9 (36.0–79.9) <sup>a</sup>	56.5 (38.1–79.6) <sup>b</sup>	38.5 (27.5–69.9)	35.1 (23.1–63.9)
TLC (%)	110.0 (75.0–135.0)	108.0 (63.0–157.0) <sup>c</sup>	126.0 (95.0–141.0) <sup>c</sup>	123.0 (61.0–184.0)
ITGV (%)	109.5 (74.0–167.0) <sup>a</sup>	114.0 (78.0–187.0) <sup>b</sup>	173.0 (100.0–189.0)	164.0 (73.0–294.0)
RV (%)	110.5 (42.0–158.0) <sup>a</sup>	121.0 (70.0–191.0) <sup>b</sup>	183.0 (121.0–216.0)	197.5 (65.0–437.0)

**Notes:** All measures taken postbronchodilation. All values, except gender, presented as median (minimum–maximum). The predicted values used for lung function are the ECSC/ERS equations.<sup>38</sup> GOLD 2011 groups defined in the “Data collection and follow-up” section. <sup>a</sup> $P < 0.001$  A vs C/D; <sup>b</sup> $P < 0.001$  B vs C/D; <sup>c</sup> $P = 0.005$ .

**Abbreviations:** ECSC, European Community for Steel and Coal; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; IC, inspiratory capacity; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 s; FVC, forced vital capacity; TLC, total lung capacity; ITGV, intrathoracic gas volume; RV, residual volume.



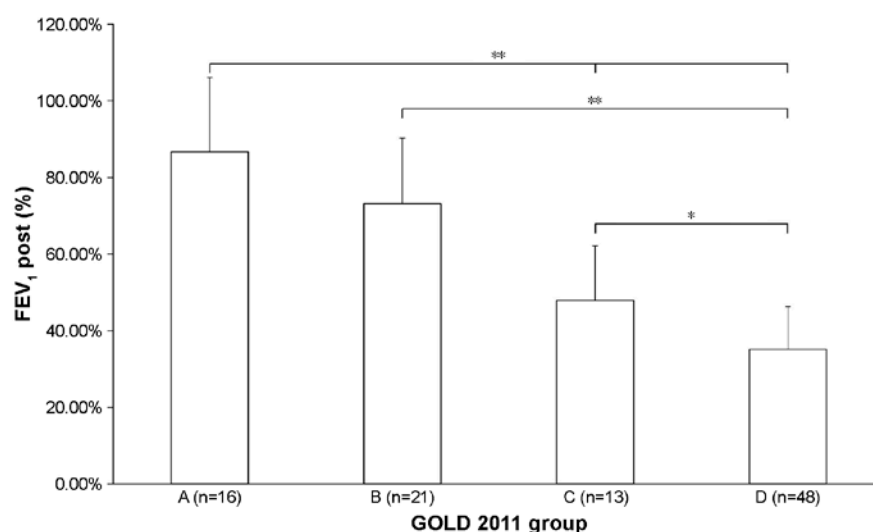


Figure 1 Baseline FEV<sub>1</sub> between GOLD groups.

Notes: \* $P < 0.01$ ; \*\* $P < 0.001$ . GOLD 2011 groups defined in the "Data collection and follow-up" section.

Abbreviations: FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 s; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

of which were in group D, which was statistically different from the other three groups combined (32.7%,  $P < 0.001$ ). Exacerbations in the previous year, IC/TLC post  $< 25\%$ , death or admission after 5 years, and exacerbations after 5 years

were all different when comparing GOLD A and GOLD D patients. We analyzed the IC/TLC ratio in two groups, those with a ratio lower than 25% versus those higher than 25%, as has been done in previous studies of the role of IC/TLC ratio.

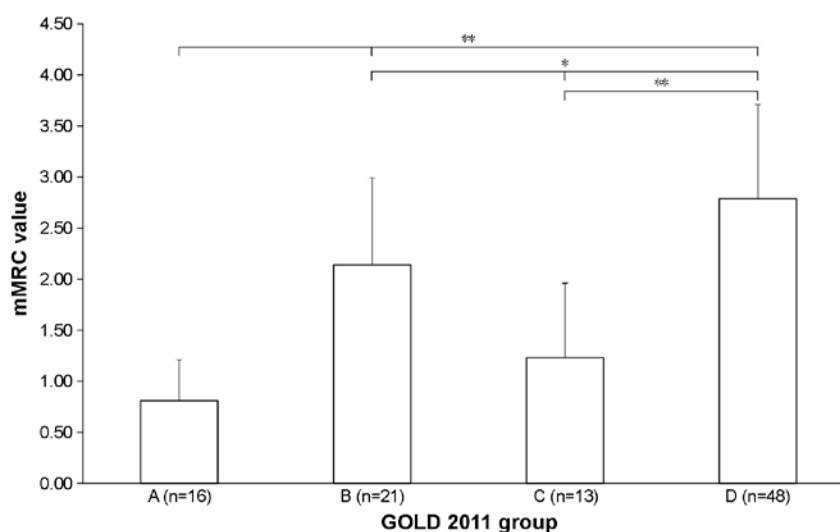
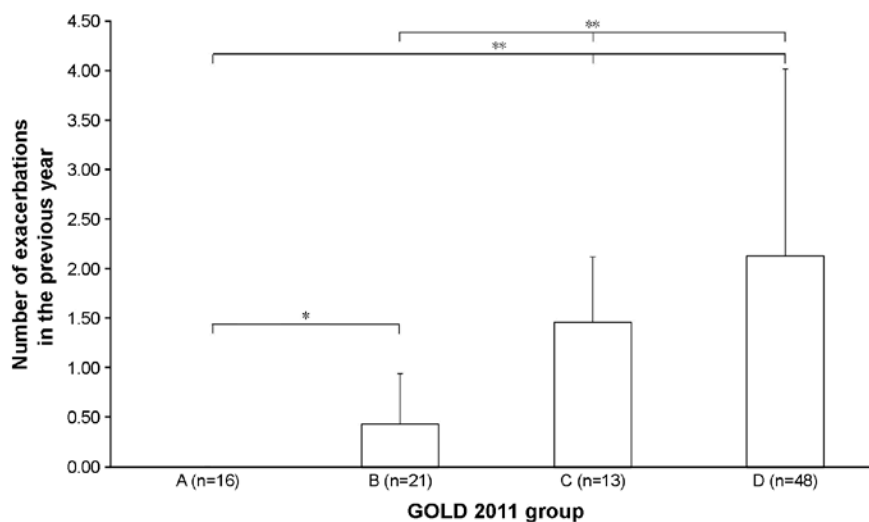


Figure 2 Baseline mMRC between GOLD groups.

Notes: \* $P < 0.01$ ; \*\* $P < 0.001$ . GOLD 2011 groups defined in the "Data collection and follow-up" section.

Abbreviations: mMRC, modified Medical Research Council; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.



**Figure 3** Exacerbations in the previous year between GOLD groups.

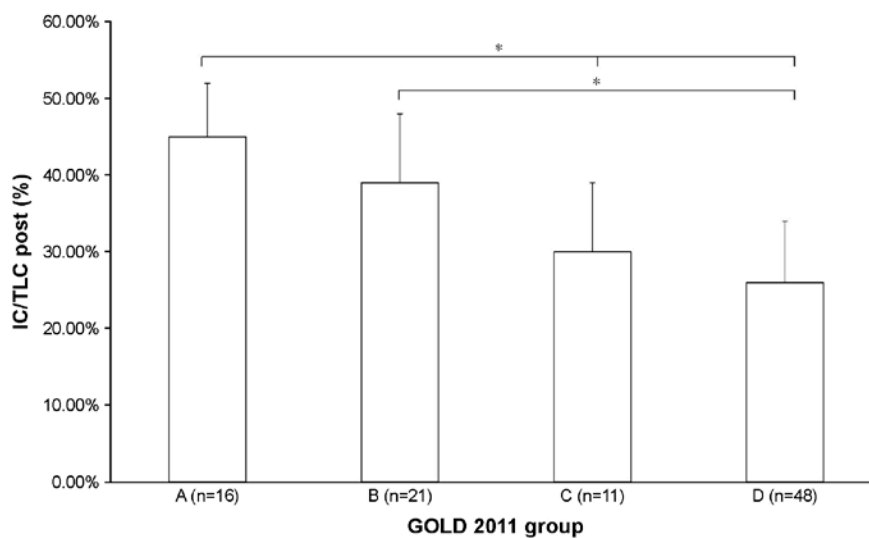
**Notes:** \* $P < 0.01$ ; \*\* $P < 0.001$ . GOLD 2011 groups defined in the "Data collection and follow-up" section.

**Abbreviation:** GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

This ratio was above 25% in almost all group A and B patients, and lower than 25% in 46% and 40% of groups C and D, respectively, with no statistical difference between these latter two groups.

### Primary outcome (death or admission)

The cumulative 5-year combined risk of hospital admission or death was significantly predicted by the exacerbation history (ExH) and the IC/TLC ratio for the total population



**Figure 4** Baseline IC/TLC between GOLD groups.

**Notes:** \* $P < 0.001$ . GOLD 2011 groups defined in the "Data collection and follow-up" section.

**Abbreviations:** IC/TLC, inspiratory capacity/total lung capacity; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

**Table 2** Comparison of variables at baseline and outcomes at 5 years by GOLD 2011 group

Parameter	A (n=16)	B (n=21)	C (n=13)	D (n=48)
Ex previous year	0 (0.0) <sup>ab</sup>	9 (42.9) <sup>c,d</sup>	12 (92.3)	42 (87.5) <sup>c,d</sup>
IC/TLC<25%	0 (0.0) <sup>e</sup>	1 (4.8) <sup>d</sup>	6 (46.2)	19 (39.6) <sup>d,e</sup>
D or A after 5 years	3 (18.8) <sup>a</sup>	6 (28.6) <sup>d</sup>	8 (61.5)	35 (72.9) <sup>d</sup>
Ex after 5 years	9 (56.2) <sup>b</sup>	5 (23.8) <sup>c</sup>	9 (69.2)	43 (89.6) <sup>c</sup>

**Notes:** IC/TLC measures taken post-bronchodilation. All values presented as n (%). GOLD 2011 groups defined in the "Data collection and follow-up" section. <sup>a</sup>P<0.001 A vs C/D; <sup>b</sup>P<0.01 A vs B/D; <sup>c</sup>P<0.001; <sup>d</sup>P<0.01; <sup>e</sup>P<0.01.

**Abbreviations:** GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; Ex, exacerbations; IC/TLC, inspiratory capacity/total lung capacity; D or A, death or admission.

(Table 3). Dyspnea (mMRC), FEV<sub>1</sub>, and other lung volumes did not predict this outcome. Analyzing group D separately, of the most severe and high risk patients, FEV<sub>1</sub> was the only predictor of this outcome.

## Secondary outcome

The frequency of exacerbations in the previous year was the best predictor of future cumulative 5-year risk of subsequent exacerbations, both for the total population and for the GOLD D group (Table 3). No other parameter had significance concerning this outcome.

## Discussion

We found in our study that ExH and IC/TLC ratio were the best predictors of the most severe outcomes in COPD (admissions or mortality), and they can be applied to all COPD patients independently of their severity. FEV<sub>1</sub> was the only predictor of the cumulative 5-year combined risk of hospital admission or death in GOLD D COPD patients. ExH was the best predictor of 5-year cumulative future risk of exacerbations in the whole population sample. To our knowledge, this is the first study to analyze the 5-year prediction of the combination of exacerbations, hospital admissions, and mortality in stable COPD patients.

Major factors for a poor outcome in COPD are severe exacerbations and risk of mortality. Current knowledge considers that FEV<sub>1</sub>, dyspnea severity, exacerbations frequency and severity, and GOLD classes are good predictors of progression of COPD and risk of mortality.<sup>5</sup> These variables can be easily obtained in a clinical setting when predicting future risk and can be important in order to offer the best treatment available to reduce risk of severe exacerbations with hospital admissions and mortality. Complementary parameters have been investigated to better predict these risks in the most severe patients and at high risk of worse outcomes. The previous year exacerbation frequency and severity is considered to be the best predictor of future risk of exacerbations,<sup>20</sup> but this does not have the discriminative capacity to identify which patients will be at risk of a severe exacerbation and hospital admission and risk of mortality.

These were the major objectives of our study: identifying which parameters easily obtained in clinical practice can be predictors of the combined risk of hospital admissions or death and exacerbations. With this study, we tried to simulate the usual clinical context in the management of COPD patients. Most importantly, we tried to identify risk factors that can be used in stable COPD patients, followed in an ambulatory setting that can predict future major events besides the accepted important role of FEV<sub>1</sub>, dyspnea severity, and previous exacerbations.

The future risk of exacerbations has been considered to be best predicted by the frequency and severity of exacerbations in the previous year.<sup>20</sup> Besides FEV<sub>1</sub>, the role of other lung function tests is less clear, the exception being the IC/TLC ratio.<sup>25,32,33</sup> This ratio is very well correlated with dyspnea, as it represents static hyperinflation that worsens on exercise (dynamic hyperinflation resulting in exercise limitation caused by exercise dyspnea), such as in emphysema.<sup>26</sup> This ratio can also be associated with more frequent exacerbations,<sup>31</sup> risk of severe ones, and risk of death.<sup>25,32,33</sup>

**Table 3** Predictors of death or readmission after 5 years and of exacerbations after 5 years on multivariate analyses

Subgroup/predictor(s)	Death or readmission after 5 years				Exacerbations after 5 years			
	B	Exp (B)	95% CI for Exp (B)	P-value	B	Exp (B)	95% CI for Exp (B)	P-value
GOLD D 2011 Group								
Age (years)	0.122	1.130	0.998–1.279	0.054	0.125	1.133	0.858–1.495	0.379
FEV <sub>1</sub> (%)	–0.215	0.807	0.680–0.957	0.014	0.042	1.043	0.764–1.422	0.793
Exacerbations in previous year (n)	1.860	6.423	0.978–42.179	0.053	4.232	68.855	17.364–273.039	<0.001
Total population								
Age (years)	0.052	1.053	0.992–1.118	0.090	0.003	1.003	0.863–1.165	0.973
IC/TLC (%)	–10.465	0.000	0.000–0.023	0.002	11.203	7.3×10 <sup>4</sup>	2.4×10 <sup>–5</sup> –2.3×10 <sup>14</sup>	0.315
Exacerbations in previous year (n)	0.817	2.263	1.189–4.306	0.013	4.010	55.120	19.216–158.103	<0.001

**Note:** GOLD D 2011 group defined in the "Data collection and follow-up" section.

**Abbreviations:** GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 s; IC/TLC, inspiratory capacity/total lung capacity; B, unstandardized coefficient; 95% CI, 95% confidence interval for Exp (B).



Other studies have proved the importance of this ratio and of the static hyperinflation. The NETT Trial has demonstrated that surgical lung volume reduction reduces the frequency of COPD exacerbations and mortality in selected cases of emphysema,<sup>22</sup> and the study by French et al<sup>32</sup> also concluded that the IC/TLC ratio is a good predictor of mortality in emphysema. However, these studies did not compare the value of different important baseline clinical parameters, such as FEV<sub>1</sub>, dyspnea, and ExH, or the GOLD group, with lung volumes, neither did they evaluate which of these parameters would be more predictive of 5-year cumulative exacerbations or the combined 5-year risk of admission (severe exacerbation) or death.

### Findings in univariate analysis

All lung function parameters showed differences between GOLD A and GOLD D patients. Baseline IC/TLC did not differ between GOLD A and GOLD B patients, although exacerbations after 5 years were higher in the GOLD A group compared to the GOLD B group (56.2% vs 23.8%,  $P < 0.01$ ). The latter result was unexpected and may be related to non-compliance or undertreatment of GOLD A patients.

### Findings in multivariate analysis

Our finding that exacerbations in the previous year are the strongest predictor of future exacerbations is in line with previous findings<sup>20</sup> and the GOLD guidelines.<sup>5</sup>

The cumulative 5-year combined risk of hospital admission or death was significantly predicted by the ExH and the IC/TLC ratio for the total population. In our opinion, ExH and the IC/TLC ratio should be used more often in clinical practice, even in the less severe patients, reinforcing the extreme value of previous exacerbations, independent of their phenotype (which was not analyzed in our study). Our findings identify IC/TLC as another possible respiratory function parameter of the worse outcomes in COPD.

We think that determination of IC/TLC by plethysmography, even if not available in all health care settings as spirometry, can be a useful parameter to identify patients with worse outcomes. Baseline determination of IC/TLC, conjugated with FEV<sub>1</sub>, mMRC, and ExH, can be a powerful tool to identify high risk patients. In patients with progressive disease, clinical and functional worsening, repeated IC/TLC determination would be helpful in evaluating treatment response.

If only the GOLD D group (half of patients in the sample) was analyzed, FEV<sub>1</sub> was the only predictor of cumulative 5-year combined risk of hospital admission

or death. The suggestion that these patients can be extremely important in the management of COPD is somehow implicit in the recent GOLD 2017 revision (even though FEV<sub>1</sub> is no longer included in the classification),<sup>5</sup> in a recent proposal of the CERO index by Celli et al<sup>38</sup> (a composite index of major outcomes using admissions and mortality, to use in clinical studies, as was our case), and also in the recent Spanish GesEPOC guidelines, 2017 revision<sup>39</sup> that considers that these patients, GOLD D, are high risk patients. It is our opinion that the lack of prediction of exacerbations and IC/TLC in the separate multivariate analysis of the GOLD D group may be related to the small number of patients.

### Strengths and limitations

Some of the strengths of this study are the fact that all patients were treated according to the GOLD 2011 guidelines,<sup>37</sup> by the same physicians, lung function testing were obtained by the same technicians, and all patients were included in a stable state (no exacerbations in the previous 3 months). Even in the context of a small sample, some variables, such as previous exacerbation frequency and IC/TLC ratio, were significantly associated with the defined outcomes in univariate and multivariate statistical analysis. This finding is very important, as it can be extremely useful to apply in clinical practice, given the small number of patients necessary to have a significant predictor capacity of the major outcomes. Moreover, these parameters are applicable to all GOLD groups of COPD patients, and, therefore, can be valid in a general clinical context, and not in a specific or special population (emphysematous phenotype or previous severe exacerbations only).<sup>22,32</sup>

The major limitations of this study include its retrospective design, the fact that the population studied was followed in a secondary respiratory outpatient clinic, the small sample size (although homogeneous during the time frame of inclusion), being a single center study, and the non-inclusion in the analyses of DLCO, blood gases, and exercise capacity, due to the fact that they have not been performed in all patients.

### Conclusion

We found that ExH and IC/TLC ratio were the best predictors of the most severe outcomes in COPD (admissions or mortality), and that they can be applied to all COPD patients independently of their severity. In this study, FEV<sub>1</sub> was the only predictor of the cumulative 5-year combined risk of hospital admission or death in high risk COPD patients: FEV<sub>1</sub> < 50%, mMRC > 2, and in the exacerbator patient.

ExH was the best predictor of 5 years cumulative future risk of exacerbations. Besides FEV<sub>1</sub>, mMRC, and ExH, which usually classify severity and risk in COPD patients, we think that IC/TLC ratio can be a complementary parameter to predict severe outcomes in COPD.

## Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

## References

- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442.
- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459–1544.
- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545–1602.
- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):691–706.
- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557–582.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–2128.
- Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(10):847–852.
- Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet*. 2007;370(9589):786–796.
- Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1418–1422.
- Seemungal TA, Hurst JR, Wedzicha JA. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD – a review of potential interventions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:203–223.
- Flattet Y, Garin N, Serradell J, Perrier A, Stirnemann J, Carballo S. Determining prognosis in acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:467–475.
- Roche N, Zureik M, Soussan D, Neukirch F, Perrotin D; Urgence BPCO (COPD Emergency) Scientific Committee. Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department. *Eur Respir J*. 2008;32(4):953–961.
- Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. *Eur Respir Rev*. 2010;19(116):113–118.
- Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003;124(2):459–467.
- Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925–931.
- Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD. *Eur Respir J*. 2015;45(4):879–905.
- Celli BR. Predictors of mortality in COPD. *Respir Med*. 2010;104(6):773–779.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005–1012.
- Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordelly LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest*. 2007;132(6):1778–1785.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128–1138.
- Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(10):975–981.
- Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(12):1326–1334.
- Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airflow obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121(5):1434–1440.
- de-Torres JP, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Is COPD a progressive disease? A long term bode cohort observation. *PLoS One*. 2016;11(4):e0151856.
- Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(6):591–597.
- O'Donnell DE, Webb KA, Neder JA. Lung hyperinflation in COPD: applying physiology to clinical practice. *COPD Res Pract*. 2015;1(1):4.
- Ramon MA, Ferrer J, Gimeno-Santos E, et al. Inspiratory capacity-to-total lung capacity ratio and dyspnoea predict exercise capacity decline in COPD. *Respirology*. 2016;21(3):476–482.
- Albuquerque AL, Nery LE, Villaca DS, et al. Inspiratory fraction and exercise impairment in COPD patients GOLD stages II–III. *Eur Respir J*. 2006;28(5):939–944.
- Cebollero P, Zamboni-Ferraresi F, Hernandez M, Hueto J, Cascante J, Anton MM. Inspiratory fraction as a marker of skeletal muscle dysfunction in patients with COPD. *Rev Port Pneumol (2006)*. 2017;23(1):3–9.
- Wedzicha JA. Mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(Suppl 2):S157–S159.
- Zaman M, Mahmood S, Altayeh A. Low inspiratory capacity to total lung capacity ratio is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Med Sci*. 2010;339(5):411–414.
- French A, Balfe D, Mirocha JM, Falk JA, Mosenifar Z. The inspiratory capacity/total lung capacity ratio as a predictor of survival in an emphysematous phenotype of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1305–1312.
- Tantucci C, Donati P, Nicosia F, et al. Inspiratory capacity predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2008;102(4):613–619.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–338.
- Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511–522.
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;6(Suppl 16):5–40.
- Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347–365.

38. Celli BR, Decramer M, Liu D, Metzdorf N, Asijee GM, Tashkin DP. Defining a COPD composite safety endpoint for demonstrating efficacy in clinical trials: results from the randomized, placebo-controlled UPLIFT(R) trial. *Respir Res.* 2016;17(1):48.
39. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, et al. Spanish guidelines for management of chronic obstructive pulmonary disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological treatment of stable phase. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(6):324–335.

International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease downloaded from <https://www.dovepress.com/> by 193.126.83.19 on 06-Apr-2018  
For personal use only.

#### International Journal of COPD

#### Publish your work in this journal

The International Journal of COPD is an international, peer-reviewed journal of therapeutics and pharmacology focusing on concise rapid reporting of clinical studies and reviews in COPD. Special focus is given to the pathophysiological processes underlying the disease, intervention programs, patient focused education, and self management protocols.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/international-journal-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease-journal>

This journal is indexed on PubMed Central, MedLine and CAS. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Dovepress



## **ESTUDO 7**

Marc Miravittles, Claus Vogelmeier, Nicolas Roche, David Halpin, João Cardoso, Alexander G. Chuchalin, Hannu Kankaanranta, Thomas Sandström, Pawel Śliwiński, Jaromir Zatloukal, Francesco Blasi - A review of national guidelines for management of COPD in Europe - Eur Respir J 2016; 47: 625–637

<https://doi.org/10.1183/13993003.01170-2015>

autor participou na concepção, execução, interpretação dos resultados e redação do estudo







## A review of national guidelines for management of COPD in Europe

Marc Miravittles<sup>1</sup>, Claus Vogelmeier<sup>2</sup>, Nicolas Roche<sup>3</sup>, David Halpin<sup>4</sup>,  
João Cardoso<sup>5</sup>, Alexander G. Chuchalin<sup>6</sup>, Hannu Kankaanranta<sup>7,8</sup>,  
Thomas Sandström<sup>9</sup>, Paweł Śliwiński<sup>10</sup>, Jaromír Zatloukal<sup>11</sup> and  
Francesco Blasi<sup>12</sup>

**Affiliations:** <sup>1</sup>Pneumology Dept, University Hospital Vall d'Hebron, Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, Spain. <sup>2</sup>Dept of Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine, University Medical Center Giessen and Marburg, Philipps-University Marburg, German Center for Lung Research (DZL), Marburg, Germany. <sup>3</sup>Service de Pneumologie et Soins Intensifs Respiratoires, Hôpital Cochin, University Paris Descartes (EA2511), Paris, France. <sup>4</sup>Royal Devon and Exeter Hospital, Exeter, UK. <sup>5</sup>Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Universidade Nova de Lisboa, Lisbon, Portugal. <sup>6</sup>Institute of Pulmonology, Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia. <sup>7</sup>Dept of Respiratory Medicine, Seinäjoki Central Hospital, Seinäjoki, Finland. <sup>8</sup>Dept of Respiratory Medicine, University of Tampere, Tampere, Finland. <sup>9</sup>Department of Public Health and Clinical Medicine, Medicine Unit, Umeå University, Umeå, Sweden. <sup>10</sup>2nd Department of Respiratory Medicine, Institute of Tuberculosis and Lung Diseases, Warsaw, Poland. <sup>11</sup>Dept of Respiratory Medicine, University Hospital Olomouc, Olomouc, Czech Republic. <sup>12</sup>Dept of Pathophysiology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, IRCCS Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico Cà Granda, Milan, Italy.

**Correspondence:** Marc Miravittles, Servei de Pneumologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. E-mail: mmiravittles@vhebron.net

**ABSTRACT** The quality of care can be improved by the development and implementation of evidence-based treatment guidelines. Different national guidelines for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exist in Europe and relevant differences may exist among them.

This was an evaluation of COPD treatment guidelines published in Europe and Russia in the past 7 years. Each guideline was reviewed in detail and information about the most important aspects of patient diagnosis, risk stratification and pharmacotherapy was extracted following a standardized process. Guidelines were available from the Czech Republic, England and Wales, Finland, France, Germany, Italy, Poland, Portugal, Russia, Spain and Sweden. The treatment goals, criteria for COPD diagnosis, consideration of comorbidities in treatment selection and support for use of long-acting bronchodilators, were similar across treatment guidelines. There were differences in measures used for stratification of disease severity, consideration of patient phenotypes, criteria for the use of inhaled corticosteroids and recommendations for other medications (e.g. theophylline and mucolytics) in addition to bronchodilators.

There is generally good agreement on treatment goals, criteria for diagnosis of COPD and use of long-acting bronchodilators as the cornerstone of treatment among guidelines for COPD management in Europe and Russia. However, there are differences in the definitions of patient subgroups and other recommended treatments.



@ERSpublications

There are important differences between European national COPD guidelines <http://ow.ly/U2P4y>

This article has supplementary material available from [erj.ersjournals.com](http://erj.ersjournals.com)

Received: July 20 2015 | Accepted after revision: Oct 24 2015 | First published online: Jan 21 2016

Support statement: Initial discussions for this publication took place at an advisory board meeting supported by Novartis Pharma AG (Basel, Switzerland). Funding information for this article has been deposited with FundRef.

Conflict of interest: Disclosures can be found alongside the online version of this article at [erj.ersjournals.com](http://erj.ersjournals.com)

Copyright ©ERS 2016. ERJ Open articles are open access and distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial Licence 4.0.



## Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a critically important international health problem. The prevalence of COPD in Europe has been estimated to range between 4% and 10% [1, 2], and between 1994 and 2010, 2348184 deaths were attributed to COPD in the European Union [3]. It has been repeatedly suggested that management of the very large number of patients with COPD can be improved by the development and implementation of evidence-based treatment guidelines [4, 5].

There are many definitions of clinical guidelines, which may be characterised as: "...systematically developed statements designed to help practitioners and patients decide on appropriate healthcare for specific clinical conditions and/or circumstances" [6]. It has been noted that the difference between a guideline and a statement is based on methodological requirements. For example, an official scientific statement from the European Respiratory Society (ERS) requires a comprehensive scientific review of the literature by an ERS task force, while a clinical practice guideline also includes systematic reviews, grading of the quality of the evidence and grading of recommendation strength [7, 8].

In Europe multiple national guidelines for the treatment of COPD exist. It appears important to understand similarities and differences among them and how they might influence patient management in order to improve future guidelines development at both global and national levels. The aim of this review is to carry out a detailed comparison of these guidelines, but not to review them critically.

## Methods

National guidelines for treatment of COPD published in the past 7 years in the European Union and Russia were identified and retrieved. This included guidelines from the Czech Republic [9], England and Wales [10], Finland [11, 12], France [13], Germany [14], Italy [15], Poland [16], Portugal [17], Russia [18], Spain [19, 20] and Sweden [21]. Each guideline was reviewed in detail and information about the most important aspects of patient diagnosis, risk stratification and pharmacotherapy was extracted following a standardised process. These included the following: criteria for establishment of a diagnosis of COPD; evaluations used for determination of disease severity and future risk (primarily for exacerbations); definition of patient subgroups employed to guide decisions with respect to initial treatment; treatment goals for patients with stable COPD; choices for initial disease management in different patient subgroups; the role of combination therapy with long-acting  $\beta_2$ -agonists (LABAs) and long-acting muscarinic antagonists (LAMAs), including fixed combinations of these agents; criteria for the use of inhaled corticosteroids (ICS); additional treatments that might be employed for treatment of patients with stable COPD; and the influence of comorbidities on COPD treatment decisions. Extracted information was tabulated for comparison.

## Results

### Diagnostic criteria

The criterion defining airflow obstruction used for the diagnosis of COPD in most national guidelines was a post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s (FEV<sub>1</sub>) to forced vital capacity (FVC) ratio <70% (England and Wales, France, Germany, Finland, Portugal and Russia). The guidelines from the Czech Republic, Italy, Poland and Sweden all specified a post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC ratio less than the lower limit of normal (LLN) (*i.e.* below the 5th percentile for age, sex and height). The Spanish guidelines use the fixed ratio as the criterion for diagnosis, except in patients aged <50 years and >70 years, for whom the LLN is recommended.

### Stratification of disease severity and prediction of future risk

Guidelines from the Czech Republic, England and Wales, France, Germany, Poland, Portugal, Russia and Sweden stratified patients on the basis of the degree of airflow limitation into the four stages set forth in the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) strategy, as follows. Stage 1 (mild): FEV<sub>1</sub>  $\geq$ 80% predicted; stage 2 (moderate): FEV<sub>1</sub> 50–79% pred; stage 3 (severe): FEV<sub>1</sub> 30–49% pred; and stage 4 (very severe): FEV<sub>1</sub> <30% pred [22]. The Italian guidelines combined stage 3 and stage 4 in a single "severe" category. The guidelines from Finland identified patients as low risk (FEV<sub>1</sub>  $\geq$ 50% pred) and high risk (FEV<sub>1</sub> <50% pred) and provided a separate tool for assessing severity of airflow obstruction according to GOLD strategy as well as assessing severity of full clinical presentation. The Spanish guidelines did not consider FEV<sub>1</sub> alone to categorise patients' severity, but rather used the BODE (body mass index, airflow obstruction, dyspnoea and exercise capacity) index [23] or BODEx (replaces exercise with exacerbations) [24] for patient stratification. With the BODE index, 0–2 is considered mild COPD, 3–4 moderate, 5–6 severe and  $\geq$ 7 very severe (table 1).

Most guidelines considered symptom severity. Those from the Czech Republic divided patients into groups with COPD assessment test (CAT) scores <10 and  $\geq$ 10 or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnoea scores of 0 or  $\geq$ 1; those from Finland divided groups into those with CAT <10 and  $\geq$ 10; those from Poland and Portugal considered CAT and mMRC scores; those from Russia and Sweden employed CAT, mMRC and clinical COPD questionnaire (CCQ) scores; those from Spain employed CAT scores as a

TABLE 1 Stratification of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) severity/future risk

	Severity of airflow limitation	Symptom severity	Exacerbation risk
<b>Czech Republic</b>	GOLD stages 1, 2, 3 and 4	mMRC or CAT	Low risk: 0–1 exacerbations High risk: ≥2 exacerbations
<b>England and Wales<sup>#</sup></b>	FEV <sub>1</sub> /FVC <70% pred <b>and</b> Mild: FEV <sub>1</sub> ≥80% pred; moderate: FEV <sub>1</sub> 50–79% pred; severe: FEV <sub>1</sub> 30–49% pred; very severe: FEV <sub>1</sub> <30% pred	Presence of systemic symptoms BMI Health status: measure not specified [CAT in NICE quality standard] Exercise capacity (e.g. 6-min walking distance) P <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	Not specified
<b>Finland</b>	Low risk: FEV <sub>1</sub> ≥50% pred High risk: FEV <sub>1</sub> <50% pred <sup>†</sup>	CAT score <10 or ≥10	High risk: ≥2 exacerbations or one leading to hospitalisation in the past year
<b>France</b>	GOLD stages 1, 2, 3 and 4	mMRC Episodic <i>versus</i> daily occurrence of dyspnoea on exercise	History of exacerbations (≥2)
<b>Germany</b>	GOLD stages 1, 2, 3 and 4	Not graded or used for assessment	Not graded or used for assessment
<b>Italy</b>	Mild: FEV <sub>1</sub> ≥80% pred; moderate: FEV <sub>1</sub> <80% pred and ≥50% pred; severe: FEV <sub>1</sub> <50% pred	None stated	None stated
<b>Poland</b>	Mild: FEV <sub>1</sub> ≥80% pred; moderate: FEV <sub>1</sub> <80% pred and ≥50% pred; severe: FEV <sub>1</sub> ≥30% pred and <50% pred; very severe: FEV <sub>1</sub> <30% pred	mMRC or CAT	High risk: FEV <sub>1</sub> <50% pred, <b>or</b> ≥2 exacerbations treated with antibiotics or 1 hospitalisation due to exacerbation within past 12 months
<b>Portugal</b>	GOLD stages 1, 2, 3 and 4 Overall: GOLD A, B, C and D classification used	mMRC or CAT	Low risk: 0–1 moderate exacerbations High risk: ≥2 moderate or ≥1 severe exacerbation
<b>Russia</b>	Mild: FEV <sub>1</sub> ≥80% pred; moderate: FEV <sub>1</sub> <80% pred and ≥50% pred; severe: FEV <sub>1</sub> ≥30% pred and <50% pred; very severe: FEV <sub>1</sub> <30% pred	mMRC, CAT or CCQ	High risk: according to GOLD 2011 classification [high risk ≥2 exacerbations or ≥1 hospitalisation per year]
<b>Spain</b>	GOLD stages 1, 2, 3 and 4	CAT	Low risk: 0–1 exacerbations High risk: ≥2 exacerbations
<b>Sweden</b>	FEV <sub>1</sub>	CAT, CCQ or mMRC	Number per year

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; mMRC: modified Medical Research Council; CAT: COPD assessment test; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 s; FVC: forced vital capacity; BMI: body mass index; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>: arterial oxygen tension; CCQ: clinical COPD questionnaire. <sup>#</sup>: the guidelines for England and Wales also assess P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>; <sup>†</sup>: provides a separate tool for assessing severity of obstruction according to GOLD strategy as well as assessing the severity of full clinical presentation.

measure of disease control at each level of severity [25]; and those from France divided patients on the basis of episodic or daily symptoms and mMRC scores to establish the indications for short- *versus* long-acting bronchodilators. The guidelines from England and Wales recommend evaluation using the mMRC dyspnoea scale, presence of systemic symptoms, body mass index, health status (measured by CAT), exercise capacity (6-min walking distance) and oxygenation as expressed arterial oxygen tension for a more detailed determination of disease severity if necessary (table 1).

#### Recognition of patient subtypes or phenotypes

There was variability across national guidelines with respect to the identification of patient subtypes, and this may be related, at least in part, to the times at which different guidelines were published. For example, the oldest guidelines included in the analysis were from Germany and do not consider phenotypes, while more recent guidelines generally recognise multiple patient phenotypes. The classic phenotypes of chronic bronchitis and emphysema were recognised in recommendations from the Czech Republic, England and Wales, Poland, Russia, Spain and Sweden (bronchitic only) (table 2).

The asthma–COPD overlap syndrome (ACOS) phenotype was recognised in recommendations from the Czech Republic, Finland, Russia, Spain and Sweden. As noted earlier, this phenotype was not specifically

TABLE 2 Patient phenotypes/groups to guide treatment decisions

	Use of phenotypes/ groups	Type 1	Type 2	Type 3	Type 4
<b>Czech Republic<sup>#</sup></b>	Yes	Bronchitic: productive cough over $\geq 3$ months in $\geq 2$ consecutive years	Emphysematous: absence of productive cough and signs of emphysema	Frequent exacerbator: $\geq 2$ per year treated with antibiotics or corticosteroids	COPD-asthma overlap (ACOS)
<b>England and Wales</b>	Yes	Chronic productive cough	Breathlessness and exercise limitation	Frequent exacerbator	Smoking, respiratory failure, cor pulmonale, abnormal BMI and anxiety and depression
<b>Finland</b>	Yes		Low exacerbation risk: infrequent previous exacerbations, FEV <sub>1</sub> $\geq 50\%$ pred, no typical features of ACOS	High exacerbation risk: history of exacerbations, FEV <sub>1</sub> $< 50\%$ pred, no typical features of ACOS	Overlap: there are features of both asthma and COPD
<b>France</b>	Yes	Episodic dyspnoea	Daily dyspnoea on exercise	Frequent exacerbators with severe airflow obstruction despite regular bronchodilator therapy	
<b>Germany</b>	No				
<b>Italy</b>	Yes	Airflow limitation	Emphysema		
<b>Poland</b>	Yes	Chronic bronchitis: dominant symptoms are cough and sputum production	Emphysema: dominant symptoms are dyspnoea during exercise, radiographic characteristics	Frequent exacerbator: $\geq 2$ exacerbations treated with antibiotics and/or oral steroids within 12 months	
<b>Portugal</b>	Yes			Frequent exacerbator: $\geq 2$ exacerbations per year or $\geq 1$ exacerbation requiring hospitalisation	
<b>Russia</b>	Yes	Bronchitic: blue bloater (overweight, diffuse cyanosis, warm extremities, productive cough, stocky build, wheezy, right heart failure, etc.)	Emphysematous: pink puffer (dyspnoea, thin build, hyperinflated, quiet chest, etc.)	Frequent exacerbator: $\geq 2$ exacerbation per year or $\geq 1$ exacerbation requiring hospitalisation	ACOS: reversibility with bronchodilator, elevated sputum eosinophils and history of asthma; minor criteria for mixed phenotype (elevated IgE and history of atopy)
<b>Spain</b>	Yes	Chronic bronchitis: divided into exacerbators and nonexacerbators	Emphysema: divided into exacerbators and nonexacerbators	Exacerbator: $\geq 2$ exacerbations per year Nonexacerbator: $< 2$ exacerbations per year	ACOS
<b>Sweden</b>	Yes	Bronchitic: based on lung function evaluation (may indicate responsiveness to roflumilast)		Frequent exacerbator: $\geq 2$ exacerbations per year (especially important if consistent for $\geq 2$ years)	ACOS: characteristics of both COPD and asthma

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; ACOS: asthma-COPD overlap syndrome; BMI: body mass index; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 s. <sup>#</sup>: recommendations also include COPD + bronchiectasis and pulmonary cachexia phenotypes.



recognised in recommendations from Germany and this was also the case for France and Italy. In the Czech Republic guidelines, the major criteria for a diagnosis of ACOS in a patient that also meets the criteria for a diagnosis of COPD were the degree of reversibility in bronchodilator testing ( $FEV_1 > 15\%$  pred and  $> 400$  mL), exhaled nitric oxide fraction ( $F_{eNO}$ )  $\geq 45$ –50 ppb and/or elevated sputum eosinophils  $\geq 3\%$ , and history of asthma. In the Finnish guidelines, major diagnostic criteria for ACOS included a significant bronchodilator response ( $FEV_1 > 15\%$  pred and  $> 400$  mL), sputum eosinophilia or elevated  $F_{eNO}$  ( $> 50$  ppb), and previous symptoms compatible with asthma starting when the patient was  $< 40$  years of age in addition to meeting the criteria for a diagnosis of COPD. The Spanish guidelines include a positive bronchodilator test (increase in  $FEV_1 > 15\%$  and  $> 400$  mL), eosinophilia in sputum and a personal history of asthma as major criteria for ACOS. Criteria for a diagnosis of ACOS are not stated in the Polish and Russian guidelines.

The frequent exacerbator phenotype was recognised in recommendations from the Czech Republic, England and Wales, Finland, Poland, Portugal, Russia, Spain and Sweden. Those from the Czech Republic defined frequent exacerbators as those with a history of two or more exacerbations in the past year. The guidelines from Finland, Russia, Portugal and Spain defined frequent exacerbators as those who had two or more exacerbations or one or more severe exacerbation leading to hospitalisation in the previous year. The guidelines from Poland used these criteria and also included those with  $FEV_1 < 50\%$  pred as being likely to have exacerbations. Guidelines from Sweden also considered the number of exacerbations in the previous year for patient stratification. French guidelines identified patients with repeated exacerbations, mostly for the purpose of defining some treatment indications (indication for ICS + LABA combination, see later).

#### Treatment goals

Recommendations from the majority of countries identified decreasing severity of current symptoms, reducing future risk for exacerbations, slowing disease progression and/or lowering mortality as significant treatment goals. The guidelines from the Czech Republic, Finland, France, Poland, Portugal and Sweden all cited reducing symptoms, averting the natural progression of the disease, improving quality of life, enhancing physical activity, preventing complications and adverse consequences and increasing life expectancy as treatment goals. Those from Germany and Spain included improvement of symptoms, exercise capacity, quality of life and reduction of exacerbation frequency. The guidelines from Russia had short-term goals of symptom relief and improvement of exercise tolerance and quality of life and long-term goals of preventing disease progression and exacerbations and decreasing mortality. While overall treatment goals were not explicitly stated in the Italian guidelines, they did note that the main goal of pharmacotherapy for patients with COPD was bronchodilation.

#### Treatment selection

Recommended initial pharmacotherapy was generally a short-acting  $\beta_2$ -agonist (SABA) or short-acting antimuscarinic agent (SAMA) in patients with mild disease. In more symptomatic patients, a LABA or LAMA was the preferred treatment. No guideline provided precise criteria to choose between these options. The association of LABA + LAMA was an alternative choice in the Czech Republic, England and Wales, Finland, Italy, Poland, Russia, Spain and Sweden; in France, it was to be considered when a single agent did not provide satisfactory effectiveness; and it was a major choice for GOLD group C patients in Sweden. Recommendations from Poland, Portugal, Russia and Sweden stratified initial treatment on the basis of the GOLD A–D classification scheme [22]; and both France and Germany based treatment selection mainly on the severity of airflow obstruction according to GOLD spirometric severity stage [22] (table 3). The French guidelines also considered the burden of dyspnoea for choosing between short-acting and long-acting bronchodilators and exacerbations in deciding whether to employ ICS + LABA combinations in patients with severe airflow obstruction.

Several guidelines tailored preferred treatment recommendations on the basis of patient phenotype. Guidelines from the Czech Republic indicated that bronchitic patients might require a phosphodiesterase (PDE) type 4 inhibitor, a mucocactive agent, and/or macrolide added to bronchodilator treatment and that patients with emphysema might also receive theophylline. Recommendations for patients with ACOS included ICS + LABA or ICS + LABA + LAMA (Czech Republic, Finland and Spain) and the possibility of adding a leukotriene response modifier (Czech Republic, but not supported by any clinical trial results in patients with ACOS). Recommendations for preferred therapy for frequent exacerbators included standard treatment and PDE4 inhibitor, ICS + LABA, mucocactive drugs and antibiotics (Czech Republic); ICS + LABA (France); ICS + LABA or LAMA (Finland, Spain and Poland); addition of ICS to a long-acting bronchodilator (Germany); and LAMA, ICS + LABA, LABA + LAMA or ICS + LABA + LAMA (England and Wales).

Recommendations for treatment with LABA + LAMA varied across national guidelines (table 4). Combination of LABA + LAMA was listed as an alternative choice in the guidelines from Finland, France, Poland, Portugal and Spain. In Germany and Russia, LABA + LAMA combination was a first choice for

TABLE 3 Preferred first treatment choice

	Patient type 1	Patient type 2	Patient type 3	Patient type 4
<b>Czech Republic<sup>a</sup></b>	Bronchitic: standard treatment + one or more options: PDE4 inhibitor if exacerbator, mucoactive drugs or antibiotics	Emphysematous: standard treatment + one or more options: theophylline, BVR, LVRS, bullectomy or $\alpha_1$ -AT	Frequent exacerbator: standard treatment + one or more options: PDE4 inhibitor, ICS + LABA, mucoactive drugs or antibiotics	ACOS: standard treatment + one or more options: ICS + LABA, ICS + LABA + LAMA or anti-leukotrienes
<b>England and Wales</b>	Breathlessness and exercise limitation: SABA or SAMA	Exacerbations or breathlessness and FEV <sub>1</sub> $\geq$ 50% pred: LABA or LAMA	Exacerbations or breathlessness and FEV <sub>1</sub> <50%: LAMA or ICS + LABA	Persistent exacerbations or breathlessness: ICS + LABA or LABA + LAMA if ICS declined or not tolerated or LAMA + ICS + LABA
<b>Finland</b>	Low risk for exacerbations: SABA or SAMA	Low risk for exacerbations: LABA or LAMA	High risk for exacerbations: LABA or ICS + LABA	ACOS: at least ICS + LABA or ICS + LABA + LAMA
<b>France</b>	GOLD 1: SABA or SAMA (or both)	GOLD 2: LABA or LAMA (both if dyspnoea persists during usual exercise)	GOLD 3: ICS + LABA if repeated exacerbations or LABA + LAMA	GOLD 4: triple therapy (ICS + LABA + LAMA) if previous step is not sufficient
<b>Germany</b>	GOLD 1: avoidance of risk factors; vaccination(s); and SABA	GOLD 2: add LABA(s) and rehabilitation	GOLD 3: add ICS in patients with frequent exacerbations	GOLD 4: add LTOT; possible indication for surgery
<b>Italy</b>	Symptomatic with confirmed diagnosis of COPD, mMRC stage $\geq$ 1 and prebronchodilator FEV <sub>1</sub> $\geq$ 80% pred: consider treatment with bronchodilators	Symptomatic with confirmed diagnosis of COPD and prebronchodilator FEV <sub>1</sub> <80% pred: consider LABA	If patient/physician not satisfied: increase bronchodilator dose; add second category LABD; add ICS in frequent exacerbations	
<b>Poland</b>	CAT <10, FEV <sub>1</sub> $\geq$ 50% pred, low exacerbation: SABA or SAMA	CAT $\geq$ 10, FEV <sub>1</sub> $\geq$ 50% pred, low exacerbation: LABA or LAMA	CAT <10, FEV <sub>1</sub> <50% pred, high exacerbation: LABA or ICS + LABA	CAT $\geq$ 10, FEV <sub>1</sub> <50% pred, high exacerbation: LABA and/or ICS + LABA
<b>Portugal</b>	GOLD A: SABA or SAMA	GOLD B: LABA or LAMA	GOLD C: LABA or ICS + LABA	GOLD D: LABA and/or ICS + LABA
<b>Russia</b>	GOLD A: SABA or SAMA	GOLD B: LABA or LAMA	GOLD C: LABA or ICS + LABA	GOLD D: ICS + LABA, LABA, ICS + LABA + LAMA
<b>Spain</b>	Nonexacerbator: LABA or LABA	ACOS: ICS + LABA	Exacerbator with chronic bronchitis: LABA or ICS + LABA	Exacerbators with emphysema: LABA or ICS + LABA
<b>Sweden</b>	GOLD A: SABA or SAMA	GOLD B: LABA	GOLD C: ICS + LABA or ICS + LABA + LAMA	GOLD D: LABA + LABA + ICS

PDE: phosphodiesterase; BVR: bronchoscopic volume reduction; LVRS: lung volume reduction surgery;  $\alpha_1$ -AT:  $\alpha_1$ -antitrypsin; ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting  $\beta_2$ -agonist; ACOS: asthma–chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap syndrome; LAMA: long-acting muscarinic antagonist; SABA: short-acting  $\beta_2$ -agonist; SAMA: short-acting muscarinic antagonist; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 s; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; LTOT: long-term oxygen therapy; mMRC: modified Medical Research Council; LABD: long-acting bronchodilator; CAT: COPD assessment test. <sup>a</sup>: recommendations for standard treatments include inhaled bronchodilators (LABA, LAMA, ultra-LABA and ultra-LAMA), pulmonary rehabilitation, vaccination, education, long-acting muscarinic antagonist, inhalation training, dietary changes, comorbidity treatment and risk elimination. Patients with COPD and bronchiectasis receive a PDE4 inhibitor, mucoactive drugs, antibiotics and physiotherapy; and those with pulmonary cachexia receive rehabilitation and nutritional support.

treatment of specific patient subgroups, whereas in the Czech Republic combination therapy was an option for all patients. In England and Wales, a LABA + LAMA combination was recommended in patients where LABA + ICS were indicated, but ICS was declined or could not be tolerated. It may also be considered in patients with persistent breathlessness despite treatment with LABA, LABA or LABA + ICS. None of the guidelines provided specific recommendations regarding the use of fixed-dose LABA + LAMA combinations.

In the majority of guidelines, the criteria for the proper use of ICS were roughly similar. ICS was recommended in combination with bronchodilators in patients with FEV<sub>1</sub> <50% (or <60%) pred, at high risk for exacerbations and/or with a history of two or more exacerbations in the previous year, as well as in those with ACOS. In patients without ACOS, ICS use was generally restricted to patients not effectively managed with bronchodilators alone, and usually to those with two or more exacerbations per year, eventually further restricted to patients with severe airflow obstruction (France) (table 4).

TABLE 4 Use of long-acting  $\beta_2$ -agonist (LABA) + long-acting muscarinic antagonist (LAMA) combinations and inhaled corticosteroids (ICS)

	LABA + LAMA	ICS
<b>Czech Republic</b>	Option for all patients; depends on severity	Patient with ACOS or frequent exacerbator
<b>England and Wales</b>	Consider in patients indicated for ICS + LABA if ICS refused or cannot be tolerated Consider in patients with persistent breathlessness despite treatment with LAMA, LABA or ICS + LABA	Patients who remain breathless or have exacerbations despite using short-acting bronchodilators and FEV <sub>1</sub> <50% pred <b>and</b> in patients with FEV <sub>1</sub> $\geq$ 50% pred who remain breathless or have exacerbations despite maintenance therapy with a LABA; increased risk of pneumonia is mentioned
<b>Finland</b>	Alternative choice	Patient belongs to high exacerbation risk group (frequent exacerbations despite the use of appropriate bronchodilator therapy, FEV <sub>1</sub> <50–70% pred) or presents with ACOS; increased risk of pneumonia is mentioned
<b>France</b>	GOLD stage 2 patients if there is dyspnoea during usual activities despite single long-acting bronchodilator GOLD stages 3 and 4	Used only as part of fixed-dose combinations; FEV <sub>1</sub> <50% pred (<60% pred for salmeterol/fluticasone) <b>and</b> repeated exacerbations ( $\geq$ 2 per year) <b>and</b> symptoms despite regular treatment with bronchodilator(s) [LABA and/or LAMA]
<b>Germany</b>	GOLD stage 2 and higher (possibly triple therapy and additional treatments in GOLD stages 3 and 4)	FEV <sub>1</sub> <50% pred and $\geq$ 1 exacerbation treated with systemic steroids and/or antibiotics in the past year
<b>Italy</b>	A second long-acting bronchodilator with a complementary mechanism of action may be added if the patient and/or physician are not satisfied with the response to single-agent therapy	In symptomatic patients, with prebronchodilator FEV <sub>1</sub> <60% pred and $\geq$ 2 exacerbations per year; ICS may be added to LABA
<b>Poland</b>	Alternative choice	$\geq$ 2 COPD exacerbations treated with antibiotics/oral steroids or $\geq$ 1 hospitalisation due to COPD exacerbation within past 12 months, or FEV <sub>1</sub> <50% pred
<b>Portugal</b>	Alternative choice	ICS are recommended in GOLD classes C and D; no specific criteria are stated for use in these classes, but frequent exacerbations should prompt augmentation of therapy
<b>Russia</b>	First choice in GOLD D patients Alternative choice in GOLD B and C patients	Frequent exacerbations, sputum eosinophilia or systemic inflammation; increased risk of pneumonia is mentioned
<b>Spain</b>	Alternative choice (nonexacerbator)	ACOS, exacerbator phenotype despite optimal bronchodilation; increased risk of pneumonia is mentioned
<b>Sweden</b>	Alternative choice in GOLD B patients First choice in GOLD C and D patients	Repeated exacerbations or FEV <sub>1</sub> <50–60% pred

ACOS: asthma–chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap syndrome; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 s; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Additional treatments were considered in all recommendations (table 5). Theophylline was recommended with reservations by all countries except Italy. Roflumilast was recommended in patients with severe COPD with characteristics of chronic bronchitis and a history of exacerbations in most countries. However, this agent is not available or not reimbursed in England and Wales, France, Poland and Portugal. It is currently reimbursed in Germany, but was not available at the time the guidelines were written. Macrolides could be used as alternative treatment for stable disease in patients still experiencing exacerbations despite optimal treatment in the Czech Republic, Finland, Russia and Spain. They were not recommended for stable disease in Poland, and other countries did not provide recommendations. N-acetylcysteine/oral carbocysteine were both recommended in the Czech Republic, England and Wales (with caveats), Poland, Russia and Spain, but not recommended in Finland, France and Portugal.

#### Impact of comorbidities on COPD treatment decisions

Recommendations from most countries (England and Wales, France, Germany, Italy, Poland, Portugal, Spain and Sweden) did not suggest alterations in COPD treatment in patients with common comorbidities (online supplementary table S1). However, they did indicate that comorbidities should be evaluated and appropriately managed. Recommendations from Finland and Russia suggested caution/careful consideration regarding use of ICS in patients with or at risk of osteoporosis, diabetes and pneumonia; and also for high-dose  $\beta_2$ -agonists in patients with cardiovascular disease.

TABLE 5 Additional treatments for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

	Theophylline	Roflumilast	Macrolide	N-acetylcysteine	Oral carbocisteine
<b>Czech Republic</b>	REC: emphysematous	REC: frequent exacerbators, bronchitic, COPD and bronchiectasis	REC: [option] frequent exacerbators, bronchitic, COPD and bronchiectasis	REC: frequent exacerbators, bronchitic, COPD and bronchiectasis	REC: frequent exacerbators, bronchitic, COPD and bronchiectasis
<b>England and Wales</b>	REC: after inhaled treatments	NR	NR	REC	NR
<b>Finland</b>	REC: possibly in patients with low exacerbation risk	REC: in high exacerbation risk if frequent exacerbations, chronic bronchitis, and FEV <sub>1</sub> <50% pred	REC: for specialist use only	NO: not for long-term use	NO: not for long-term use
<b>France</b>	REC: only when treatment goals are not attained with inhaled treatments	Not reimbursed	NR	NO	NO
<b>Germany</b>	REC: third choice	Not available	Studies not available	REC: only for viscous secretions	NR
<b>Italy</b>	NR	REC: for patients not controlled with bronchodilators, FEV <sub>1</sub> <50% pred, ≥2 exacerbations per year and chronic bronchitis	NR	NR	NR
<b>Poland</b>	REC: with qualifications	REC: not reimbursed	NO	REC	REC
<b>Portugal</b>	REC: only if better options cannot be used	Not available	NR	NR	NR
<b>Russia</b>	REC	REC	REC	REC	REC
<b>Spain</b>	REC: third-line	REC: second-line	REC: third-line	REC: second-line	REC: second-line
<b>Sweden</b>	NO: but may be used	REC	NR	NO	NR

REC: recommended; NR: no recommendation; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 s; NO: not recommended.

## Discussion

The European and Russian guidelines for the treatment of COPD have numerous differences when considered in detail, but they also have many general similarities with respect to both diagnosis and management of patients with this disease. There are many potential reasons for differences between guidelines, which might include differences in national healthcare systems, differences in opinions regarding cost-effectiveness of drugs, reimbursement issues and availability of medications. However, it is reasonable to suggest that one of the most important reason for differences among guidelines is the evidence available at the times when they were developed. The publication dates for the guidelines reviewed ranged from 2007 for Germany to 2015 for Finland.

The guidelines generally encourage the consideration of a diagnosis of COPD and evaluation with spirometry in symptomatic patients with risk factors, most notably tobacco smoking [9, 10, 12, 15]. However, review of these recommendations prompts the suggestion that simplification of diagnostic criteria, particularly for primary care physicians, could significantly enhance patient identification and initiation of care. This is an important issue since multiple studies from Europe have indicated that COPD is greatly underdiagnosed [1, 26–31].

There was one notable difference among countries with respect to diagnosis of COPD. The guidelines from England and Wales, Finland, France, Germany, Portugal and Russia all used FEV<sub>1</sub>/FVC <70% as the spirometric criterion for a diagnosis of persistent airway obstruction and COPD, while the Czech Republic, Italy, Poland and Sweden used FEV<sub>1</sub>/FVC <LLN. It has been considered that the use of the fixed ratio



FEV<sub>1</sub>/FVC <70% yields false negative results in individuals aged <50 years and false positive results in those aged >70 years [32–34]. However, a fixed ratio appears to be much simpler to implement, especially in non-specialised settings. For this reason, the Spanish guidelines suggest using the LLN criterion for individuals in those age groups [19, 35].

All guidelines used the same cut-offs for FEV<sub>1</sub> in defining the severity of airflow obstruction. Most of the guidelines reviewed (exceptions were Germany and Italy) used a combination of measures for the determination of disease severity, impact and establishment of patient prognosis. This is consistent with results of numerous studies indicating that FEV<sub>1</sub> alone does not provide the best prediction of treatment outcomes for patients with COPD [23, 36–38]. Consideration of guidelines and the clinical literature supports the view that assessment of disease severity and establishment of prognosis should be based on multiple factors, including exacerbation history, symptoms (including activity limitation) and pulmonary function [23, 24, 39]. This is reflected in the Spanish guidelines which employ BODE [23] or BODEx [24] for patient stratification. The utility of these two metrics for patient stratification and outcome prediction is supported by results from multiple studies. The BODE index is also mentioned for severity assessment in the French guidelines. It has been shown to be a significant predictor of exacerbations, hospitalisation, quality of life and respiratory and all-cause mortality in patients with COPD [23, 40–43]. The Spanish guidelines recommend the use of the BODEx, which replaces exercise capacity with exacerbation history, as an alternative to the BODE index in patients with GOLD stage I or II disease [19, 35]. This simplifies patient evaluation with no decrement in predictive value for mortality [24]. The extensive use of these composite measures and validation of their predictive value for multiple end-points supports their routine use in the initial assessment of patients with COPD.

The guidelines reviewed were in agreement regarding the existence of distinct subgroups of COPD patients, and the ACOS and frequent exacerbator “phenotypes” were generally accepted [9, 10, 12, 16–19, 21, 35]. Results from the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study and other evaluations have suggested that the frequent exacerbator phenotype is relatively stable over a 3-year follow-up [44]. However, consideration of guidelines also indicates that it is not clear whether some COPD phenotypes are stable or can change with therapy and thus might be best considered as treatable characteristics rather than definitive traits in specific patients.

For most guidelines, patients with ACOS have disease characterised by increased reversibility of airflow obstruction, eosinophilic bronchial and systemic inflammation and increased responsivity to ICS, compared with other COPD patients. They also have more frequent exacerbations and more wheezing and dyspnoea [45–48]. While clear criteria for the diagnosis of ACOS have been set forth [9, 12, 19, 35], they have not been prospectively validated. In addition, a question that remains unanswered is whether ACOS should be considered as a distinct entity or rather as concomitant diseases that overlap [49].

There also has been considerable discussion regarding whether subgroups of patients with different clinical characteristics should be considered as distinct phenotypes and whether or not this term is useful for patient description, especially as drivers for treatment decisions [20, 35, 50]. Consideration of patient subgroups with COPD is further complicated by the fact that many have multiple comorbid conditions, including cardiovascular disease [51], lung cancer [52], frequent respiratory tract infections [53], osteoporosis [54], diabetes [55], metabolic syndrome [56] and psychiatric disease [57]. The guideline for England and Wales is innovative in advocating a simultaneous multidimensional assessment and management approach that includes comorbidities/systemic effects of COPD. There is general recognition that comorbidities should be integrated into guidelines developed for the management of patients with COPD [58].

There was general good agreement between guidelines with respect to the selection of preferred therapy in patients with different disease severities. However, the selection of “initial” therapy by a pulmonologist is complicated by the fact that most COPD patients are initially managed by general practitioners prior to referral and there is little evidence-based guidance for treatment selection in post-referral patients who have already been treated. Most patients with COPD are symptomatic by the time they are referred to a pulmonologist and should therefore receive treatment with long-acting bronchodilators. At present, we do not have evidence that provides a basis for stepping up or down treatment in patients with COPD and research addressing these questions is greatly needed.

More information is also needed regarding the benefits of a LABA + LAMA combination *versus* either agent alone. Results from several studies have made clear that combination of LABA + LAMA provides improvements in pulmonary function significantly greater than those achieved with monotherapy [59–61]. There is a growing body of evidence supporting the benefits of LABA + LAMA therapy *versus* single agents for reducing symptoms and decreasing the frequency of exacerbations [59–63], but more information is awaited about the comparison of LABA + LAMA *versus* LABA + ICS for the prevention of exacerbations in high-risk patients.

Inhaled corticosteroids are effective in patients with ACOS [64, 65], and they have a significant benefit in decreasing exacerbations and reducing symptom severity in other groups of COPD patients [66, 67].

However, there are some risks of significant side-effects (e.g. pneumonia) associated with ICS use [68–70], which must be considered in any treatment recommendations regarding these agents. Selection of candidates for ICS treatment would be facilitated by the availability of biomarkers predicting effectiveness (e.g. elevated sputum [64, 71] or blood eosinophils [72]), but more research is needed in this “hot topic” area.

Guidelines for diagnosis, assessment and management of patients with COPD generally lack a formal definition of disease control that takes into account COPD severity at the initiation of treatment and which can be used to evaluate efficacy of therapy. It is reasonable to suggest that such a definition should be included in treatment recommendations. SOLER-CATALUÑA *et al.* [25] have set forth criteria for control of disease that consider both impact of disease, as measured by instruments such as the CAT or CCQ, and stability, as reflected by an absence of exacerbations and no deterioration in questionnaire results. Using this approach, treatment is intensified or decreased, as appropriate to maintain stability and low impact [25]. Addition of criteria for longitudinal patient assessment and adjustment of therapy may be a useful addition to treatment guidelines.

Guidelines for the treatment of any disease have little meaning unless they are integrated into clinical practice [73]. Results from multiple surveys indicate that actual treatment for many patients with COPD may not be consistent with available treatment recommendations. A recent analysis of prescribing patterns in 24957 patients revealed that COPD was not treated according to GOLD and National Institute for Health and Care Excellence recommendations in the UK primary-care setting, with significant proportions of patients receiving no treatment despite experiencing symptoms [26]. Interestingly, most COPD patients received ICS irrespective of severity of airflow limitation, asthma diagnosis and exacerbation history, whereas many patients on treatment were still symptomatic [26]. An observational study which included information from 4094 patients with COPD treated in Italy also indicated poor adherence to GOLD treatment recommendations, with 62.1% of the patients receiving pharmacotherapy that was inappropriate for their disease severity [74]. An evaluation of 1355 patients with COPD in the Czech Republic indicated that 32.8% of cases were misclassified according to GOLD categories. Furthermore, 15.4% of patients received ICS unnecessarily, whereas in 15.8% of cases ICS were erroneously omitted [75]. In a French cohort study, ICS were prescribed outside their indications in ~75% of patients if the “old” GOLD guidelines were taken as the reference, and in one-third when considering the new GOLD document [76, 77]. This study also underlined the high proportion of patients on triple therapy, which is supported by only a few studies and contradicted by others [78–80].

Physicians’ reports of their own practice patterns also indicate variability regarding adherence to and knowledge of treatment guidelines. A survey of 1307 primary-care physicians and respiratory specialists who regularly managed patients with COPD, emphysema or chronic bronchitis indicated good awareness of guidelines and frequent use of recommended diagnostic practices. However, there were significant deviations from guideline-recommended treatment. Physicians reported using spirometry routinely (primary-care physicians 82% and respiratory specialists 100%) to diagnose COPD and frequently included validated patient-reported outcome measures (primary-care physicians 67% and respiratory specialists 81%). The percentages of primary-care physicians and respiratory specialists providing first- or second-choice treatment consistent with the GOLD recommendations for a type B patient were 38% and 67%, respectively. Those for type C patients were 40% and 38%, respectively and those for type D patients were 57% and 58%, respectively [81]. In contrast, a survey of 590 respiratory specialists in Germany indicated good knowledge of approaches to COPD diagnosis and classification as well as treatment selection for patients with moderate or severe disease [82].

The limited adherence to COPD treatment guidelines may reflect issues that are not fully addressed due to insufficient information available from controlled clinical trials [8] and possibly also by the view that they reflect greater clinical efficacy in controlled trials than treatment effectiveness achievable in broad patient populations being managed in routine care in real-world settings [83].

Providing concise and succinct treatment recommendations relevant for both general and specialist physicians may improve their employment for guidance of patient management. The ERS has noted the importance of trustworthy documents to guide patient management and have established a guidelines working group to facilitate development, dissemination and implementation of guidelines [7]. However, it is also recognised that the methodology involved in the development of such guidelines requires specialised knowledge (e.g. application of the GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) criteria to information providing the basis for the guidelines) and is time consuming and very costly [84]. A potentially efficient approach for the development of COPD treatment guidelines may be initial formulation at the international level and adaptation based on the needs and resources in each country. This suggestion is consistent with the ERS proposal that scientific societies should work together and establish panels to provide appropriate guidance regarding respiratory disease to physicians and patients [7].



In conclusion, the review of guidelines indicated several areas that should be addressed and questions that need to be answered to facilitate diagnosis and treatment of COPD (online supplementary table S2): 1) recommendations should increase suspicion of COPD among primary care physicians, who are usually the first to encounter these patients; 2) there are distinct constellations of patient characteristics that may be useful for establishment of prognosis and guiding treatment selection, but it is not clear whether they should be considered as permanent phenotypes or treatable characteristics; 3) better guidance is needed for patient treatment (stepping up or down treatment); 4) SABAs and SAMAs are suboptimal as regular treatment for symptomatic individuals with COPD, since long-acting bronchodilators are superior; 5) more information is needed about the long-term efficacy and safety of LABA + LAMA combinations *versus* single agents and it is most important to understand their efficacy on symptoms and exacerbations; and 6) both the potential risks and benefits should guide selection of treatments (this seems particularly important for ICS).

It is important that guidelines be updated regularly to keep pace with that of research on the diagnosis, characterisation and management of patients with COPD. This is becoming increasingly difficult due to the vast effort, time and expense associated with guideline development [85] and the growing abundance of clinically relevant literature. Maintaining good alignment of treatment recommendations and clinical research results might be facilitated by simple and concise recommendations that would complement detailed guidelines and could be rapidly updated as important results from clinical trials become available.

#### Acknowledgements

Editorial support was provided by INNOTIO GmbH (Kreuzlingen, Switzerland) and funded by Novartis Pharma AG (Basel, Switzerland).

#### References

- 1 Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, *et al.* Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009; 64: 863–868.
- 2 European COPD Coalition. Prevalence in EU. [www.copdcoalition.eu/?s=prevalence+EU&op.x=0&op.y=0](http://www.copdcoalition.eu/?s=prevalence+EU&op.x=0&op.y=0) Date last accessed: December 17, 2015. Date last updated: 2015.
- 3 López-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Soriano JB. Mortality trends in chronic obstructive pulmonary disease in Europe, 1994–2010: a joinpoint regression analysis. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 54–62.
- 4 Feder G, Eccles M, Grol R, *et al.* Clinical guidelines: using clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318: 728–730.
- 5 Schünemann HJ, Woodhead M, Anzueto A, *et al.* A guide to guidelines for professional societies and other developers of recommendations: introduction to integrating and coordinating efforts in COPD guideline development. An official ATS/ERS workshop report. *Proc Am Thorac Soc* 2012; 9: 215–218.
- 6 Broughton R, Rathbone B. What Makes a Good Clinical Guideline? [www.medicinesox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/whatareclnguide.pdf](http://www.medicinesox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/whatareclnguide.pdf) Date last accessed: December 17, 2015. Date last updated: May 2001.
- 7 Brusselle GG, Gaga M. ERS guidelines, statements and technical standards published in the ERJ in 2014: a year in review. *Eur Respir J* 2015; 45: 863–866.
- 8 Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, *et al.* An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD. *Eur Respir J* 2015; 45: 879–905.
- 9 Koblízek V, Chlumsky J, Zindr V, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013; 157: 189–201.
- 10 National Institute for Health and Care Excellence. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care (Partial Update). [www.nice.org.uk/guidance/cg101](http://www.nice.org.uk/guidance/cg101) Date last accessed: December 17, 2015. Date last updated: 2010.
- 11 Harju T, Kankaanranta H, Katajisto M, *et al.* Keuhkohtaumatauti. Käypä hoito-suositus päivystystiivistelmä. *Duodecim* 2014; 130: 1774–1776.
- 12 Kankaanranta H, Harju T, Kilpeläinen M, *et al.* Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: the Finnish guidelines. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 116: 291–307.
- 13 Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandation pour la pratique clinique: prise en charge de la BPCO. [Recommendation for the clinical practice management of COPD]. *Rev Mal Respir* 2010; 27: 522–548.
- 14 Vogelmeier C, Buhl R, Criele CP, *et al.* Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). [Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin]. *Pneumologie* 2007; 61: e1–e40.
- 15 Bettoncelli G, Blasi F, Brusasco V, *et al.* The clinical and integrated management of COPD. An official document of AIMAR (Interdisciplinary Association for Research in Lung Disease), AIPO (Italian Association of Hospital Pulmonologists), SIMER (Italian Society of Respiratory Medicine), SIMG (Italian Society of General Medicine). *Multidiscip Respir Med* 2014; 9: 25.
- 16 Sliwiński P, Górecka D, Jassem E, *et al.* Polish respiratory society guidelines for chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol* 2014; 82: 227–263.
- 17 Health Ministry, Portugal. Diagnóstico e Tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. [Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.] Standard No. 028/2011. [www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0282011-de-30092011-atualizada-a-10092013.aspx](http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0282011-de-30092011-atualizada-a-10092013.aspx) Date last accessed: February 5, 2015. Date last updated: September 10, 2013.
- 18 Chuchalin AG, Avdeev SN, Belevskiy AS, *et al.* Russian Respiratory Society Federal Guidelines on Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <http://pulmonology.ru/pulm/article/view/234/233> Date last accessed: December 17, 2015. Date last updated: 2014.

- 19 Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 247–257.
- 20 Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol* 2014; 50: Suppl. 1, 1–16.
- 21 Holm LE. National Guidelines for Care in Asthma and COPD – Support for Governance and Management – Consultation Version. [www.socialstyrelsen.se/sitecollectiondocuments/nr-astma-kol-vetenskapligt-underlag-2015.pdf](http://www.socialstyrelsen.se/sitecollectiondocuments/nr-astma-kol-vetenskapligt-underlag-2015.pdf) Date last accessed: December 17, 2015. Date last updated: 2014.
- 22 Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). COPD: Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. [www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html](http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html) Date last accessed: December 17, 2015. Date last updated: 2015.
- 23 Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005–1012.
- 24 Soler-Cataluña JJ, Martínez García MA, Sánchez LS, et al. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med* 2009; 103: 692–699.
- 25 Soler-Cataluña JJ, Alcázar-Navarrete B, Miravittles M. The concept of control of COPD in clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 1397–1405.
- 26 Price D, West D, Brusselle G, et al. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 889–904.
- 27 Weiss G, Steinacher I, Lamprecht B, et al. Detection of chronic obstructive pulmonary disease in primary care in Salzburg, Austria: findings from the real world. *Respiration* 2014; 87: 136–143.
- 28 Bárbara C, Rodrigues F, Dias H, et al. Chronic obstructive pulmonary disease prevalence in Lisbon, Portugal: the burden of obstructive lung disease study. *Rev Port Pneumol* 2013; 19: 96–105.
- 29 Nacul L, Soljak M, Samarasundera E, et al. COPD in England: a comparison of expected, model-based prevalence and observed prevalence from general practice data. *J Public Health* 2011; 33: 108–116.
- 30 Lindberg A, Jonsson AC, Rönmark E, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease according to BTS, ERS, GOLD and ATS criteria in relation to doctor's diagnosis, symptoms, age, gender, and smoking habits. *Respiration* 2005; 72: 471–479.
- 31 Roche N, Jebrak G, Caillaud D, et al. Real-life use of long-acting antimuscarinic agents following their approval for COPD treatment. *Eur Respir J* 2015; 45: 260–262.
- 32 Celli BR, Halbert RJ. Point: should we abandon FEV<sub>1</sub>/FVC <0.70 to detect airway obstruction? No. *Chest* 2010; 138: 1037–1040.
- 33 Sorino C, Battaglia S, Scichilone N, et al. Diagnosis of airway obstruction in the elderly: contribution of the SARA study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 389–395.
- 34 Mannino DM, Diaz-Guzman E. Interpreting lung function data using 80% predicted and fixed thresholds identifies patients at increased risk of mortality. *Chest* 2012; 141: 73–80.
- 35 Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 86–98.
- 36 Esteban C, Quintana JM, Moraza J, et al. BODE-index vs HADO-score in chronic obstructive pulmonary disease: which one to use in general practice? *BMC Med* 2010; 8: 28.
- 37 Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009; 374: 704–711.
- 38 Vestbo J, Agustí A, Wouters EF, et al. Should we view chronic obstructive pulmonary disease differently after ECLIPSE? A clinical perspective from the study team. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1022–1030.
- 39 Celli BR. Predictors of mortality in COPD. *Respir Med* 2010; 104: 773–779.
- 40 Cote CG, Pinto-Plata VM, Marin JM, et al. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1269–1274.
- 41 Marin JM, Carrizo SJ, Casanova C, et al. Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respir Med* 2009; 103: 373–378.
- 42 Marin JM, Cote CG, Diaz O, et al. Prognostic assessment in COPD: health related quality of life and the BODE index. *Respir Med* 2011; 105: 916–921.
- 43 Ko FW, Tam W, Tung AH, et al. A longitudinal study of serial BODE indices in predicting mortality and readmissions for COPD. *Respir Med* 2011; 105: 266–273.
- 44 Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128–1138.
- 45 Hardin M, Cho M, McDonald ML, et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. *Eur Respir J* 2014; 44: 341–350.
- 46 Menezes AM, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest* 2014; 145: 297–304.
- 47 Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med* 2013; 107: 1053–1060.
- 48 Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 74–79.
- 49 Benfante A, Sorino C, Scichilone N. The asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): hype or reality? That is, a curiosity for the media or an opportunity for physicians? *Shortness of Breath* 2014; 3: 165–174.
- 50 Agustí A. Phenotypes and disease characterization in chronic obstructive pulmonary disease. Toward the extinction of phenotypes? *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10: Suppl, S125–S130.
- 51 Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 337–349.
- 52 Koshiol J, Rotunno M, Consonni D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and altered risk of lung cancer in a population-based case-control study. *PLoS One* 2009; 4: e7380.
- 53 Benfield T, Lange P, Vestbo J. COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease. *Chest* 2008; 134: 46–53.
- 54 Sin DD, Man JP, Man SF. The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease. *Am J Med* 2003; 114: 10–14.

- 55 Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004; 27: 2478–2484.
- 56 Marquis K, Maltais F, Duguay V, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2005; 25: 226–234.
- 57 Miravittles M, Molina J, Quintano JA, et al. Factors associated with depression and severe depression in patients with COPD. *Respir Med* 2014; 108: 1615–1625.
- 58 Fabbri LM, Boyd C, Boschetto P, et al. How to integrate multiple comorbidities in guideline development: article 10 in integrating and coordinating efforts in COPD guideline development. An official ATS/ERS workshop report. *Proc Am Thorac Soc* 2012; 9: 274–281.
- 59 Vincken W, Aumann J, Chen H, et al. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 215–228.
- 60 ZuWallack R, Allen L, Hernandez G, et al. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat® and tiotropium HandiHaler® in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 1133–1144.
- 61 Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 472–486.
- 62 Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014; 43: 1599–1609.
- 63 Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 199–209.
- 64 Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, et al. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 283–289.
- 65 Lim HS, Choi SM, Lee J, et al. Responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 652–657.
- 66 Sobieraj DM, White CM, Coleman CL. Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Clin Ther* 2008; 30: 1416–1425.
- 67 Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta<sub>2</sub>-agonist in one inhaler versus long acting beta<sub>2</sub>-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD006829.
- 68 Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011; 139: 505–512.
- 69 Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009; 34: 641–647.
- 70 Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD010115.
- 71 Siva R, Green RH, Brightling CE, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007; 29: 906–913.
- 72 Pascoe S, Locantore N, Dransfield M, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 435–442.
- 73 Overington JD, Huang YC, Abramson MJ, et al. Implementing clinical guidelines for chronic obstructive pulmonary disease: barriers and solutions. *J Thorac Dis* 2014; 6: 1586–1596.
- 74 Corrado A, Rossi A. How far is real life from COPD therapy guidelines? An Italian observational study. *Respir Med* 2012; 106: 989–997.
- 75 Kobizek V, Pecan L, Zatloukal J, et al. Real life GOLD 2011 implementation: the management of COPD lacks correct classification and adequate treatment. *PLoS One* 2014; 9: e111078.
- 76 Burgel P-R, Deslée G, Jebrak G, et al. Real life use of inhaled corticosteroids in COPD patients versus the GOLD proposals: a paradigm shift in GOLD 2011? *Eur Respir J* 2014; 43: 1201–1203.
- 77 Roche N, Dalmay F, Perez T, et al. Impact of chronic airflow obstruction in a working population. *Eur Respir J* 2008; 31: 1227–1233.
- 78 Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study—a randomised controlled trial. *Thorax* 2015; 70: 519–527.
- 79 Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 741–750.
- 80 Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 545–555.
- 81 Davis KJ, Landis SH, Oh Y-M, et al. Continuing to Confront COPD International Physician Survey: physician knowledge and application of COPD management guidelines in 12 countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 10: 39–55.
- 82 Glaab T, Vogelmeier C, Hellmann A, et al. Guideline-based survey of outpatient COPD management by pulmonary specialists in Germany. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 101–108.
- 83 Wong GWK, Miravittles M, Chisholm A, et al. Respiratory guidelines – which real world? *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: Suppl. 2, S85–S91.
- 84 Alonso Coello P, Rigau D, Sanabria AJ, et al. Quality and strength: the GRADE system for formulating recommendations in clinical practice guidelines. *Arch Bronconeumol* 2013; 49: 261–267.
- 85 Hilbink MA, Ouwens MM, Burgers JS, et al. A new impetus for guideline development and implementation: construction and evaluation of a toolbox. *Implement Sci* 2014; 9: 34.





## **CAPÍTULO 5**

### **DISCUSSÃO e CONCLUSÕES**



## CAPÍTULO 5

### DISCUSSÃO e CONCLUSÕES

#### DISCUSSÃO

A DPOC constitui um importante problema de saúde, com elevado peso social e económico.

O conhecimento da realidade portuguesa é importante para melhor adequar as intervenções ao nível clínico, das estruturas de saúde e sua articulação, e de disposições pelas autoridades de saúde para um melhor controlo da doença.

Os objectivos principais do conjunto de estudos incluídos nesta tese foram de contribuir para o conhecimento da realidade da DPOC em Portugal, estimando a prevalência, identificando as características clínicas dos nossos doentes e seus subtipos ou fenótipos, para uma melhor instituição de tratamentos específicos e personalizados, identificar factores preditivos de morbilidade e mortalidade e analisar as actuais recomendações na DPOC.

O conhecimento da prevalência da DPOC é aspecto essencial para uma mais adequada intervenção por parte dos nossos serviços de saúde, no sentido de uma melhor difusão de informação e conhecimento da doença, reduzindo o subdiagnóstico, e que permita efectuar as necessárias adaptações e articulações de recursos.

O primeiro estudo de prevalência de doenças respiratórias foi efectuado entre 1995 e 1997, designado Projecto Pneumobil.

Nessa altura, foram incluídos 12.684 indivíduos, maiores de 18 anos, que de forma voluntária se dirigiram a vários locais públicos, tendo realizado uma espirometria e preenchido um questionário respiratório, com base no proposto pela ATS.

Este estudo não chegou a ser publicado uma vez que não decorreu de forma aleatória.

Como não foi dirigido especificamente para estimar a prevalência da DPOC, foi reanalisado mais tarde com esse objectivo, uma vez que se dispunha de dados após broncodilatador.

Dos 9.061 indivíduos estudados no Pneumobil, com idade superior a 40 anos, e excluídos os indivíduos que referiam asma prévia ou presente pelo questionário, foram identificados 1.384 indivíduos com critério de obstrução não reversível, definido pela presença após broncodilatador de  $FEV_1/FVC < 0.70$ .

A prevalência estimada foi de 8,96% (11,9% nos homens e 5,9% nas mulheres), verificando-se que mais de 60% dos casos tinham idade superior a 60 anos.

A importância crescente da DPOC, e a não aleatorização deste primeiro estudo, embora existissem na literatura outros estudos com esta metodologia, conduziu à realização do segundo estudo em 2002.

Este estudo foi realizado de forma aleatória em todos os distritos do continente, através de contactos telefónicos, convidando as pessoas a realizar uma espirometria e uma resposta questionário, similar ao do estudo anterior.

A taxa de resposta foi muito baixa obrigando a contactar mais de 11.000 indivíduos para se obter uma amostra de 1.384 indivíduos (entre os 35 e 69 anos) que completaram o estudo.

Os indivíduos com mais de 70 anos não foram incluídos, por poder existir uma taxa de recusa em participar muito superior, podendo introduzir um viés considerável. (88)

Mas o principal problema metodológico deste estudo foi a não realização de prova broncodilatadora, que por não estar assegurada a presença médica no momento da sua eventual administração, não foi autorizado pela comissão de ética.

Neste estudo, foi encontrada uma estimativa de prevalência de DPOC de 5,3% (6,3% nos homens e 4,5% nas mulheres) com mais de 60% dos casos acima dos 50 anos.

Embora noutros países tenham sido realizados estudos sem teste de broncodilatador, como as orientações internacionais, e nomeadamente o GOLD, recomendavam a sua realização, não veio a ser publicado na altura.

A existência destes dados, que embora tivessem deficiências metodológicas, motivou uma revisão e a publicação em conjunto em 2013 (Estudo 1), acompanhando a publicação do estudo de prevalência BOLD. (Estudo 2)

Internacionalmente, e em Portugal, estes e outros inconvenientes metodológicos dificultaram a comparação dos vários resultados, prejudicando a possibilidade de existir uma estimativa global da prevalência da DPOC.

Esta situação levou à criação da iniciativa BOLD, que para ultrapassar todas estas diferenças metodológicas nos vários estudos e países, desenvolveu um conjunto de estudos de prevalência à escala mundial, seleccionando uma cidade como representativa de cada país. (29,31)

Em Portugal, o estudo BOLD foi realizado em 2008 (Estudo 2), na cidade de Lisboa, incluindo uma amostra aleatorizada de igual número de freguesias da cidade de Lisboa e da Grande Lisboa (12 no total). Foram incluídos 710 indivíduos, maiores de 40 anos, que realizaram uma espirometria com eventual teste de broncodilatação e resposta a um questionário. Tanto o espirómetro como o questionário foram comuns em todo o mundo, tendo a equipa portuguesa recebido um treino específico.

A estimativa de prevalência de DPOC encontrada foi de 14,2% (18,7% nos homens e 10,5% nas mulheres) com 63% acima dos 60 anos, similar ao encontrado na Alemanha e na Suécia.

A prevalência de 7,2% para a DPOC estádios 2, 3 e 4 é semelhante aos valores que o BOLD identificou no primeiro conjunto de países a nível mundial, 10,1% no global e de 8,7% na Alemanha. (31)

A prevalência encontrada nestes vários estudos em Portugal foi de 8,96% no Pneumobil, 5,34% no estudo 2002 e 14,2% no BOLD.

Aparentemente os valores são muito díspares, mas as diferentes metodologias podem explicar em parte essas diferenças.

O Pneumobil não foi aleatório, envolveu população mais rural, e foi realizado em 1995-1997. O estudo 2002 foi aleatório, mas não incluiu indivíduos maiores de 70 anos (em que a taxa esperada de casos positivos é maior) e não foi efectuado estudo broncodilatador.

O BOLD foi realizado em 2008 e abrangeu uma população mais urbana.

Também é de salientar que foram utilizados espirómetros diferentes em todos os estudos referidos, como tem acontecido internacionalmente. (89-90)

Também as populações têm diferenças consideráveis em idade média, distribuição por sexos, e percentagem de indivíduos expostos ao tabaco (fumadores e ex-fumadores).

Um aspecto é transversal aos 3 estudos: a frequência dos estádios ligeiros e moderados foi similar (83%, 87%, 90% respectivamente). Nos estudos Pneumobil e BOLD, 60% dos casos foram encontrados acima dos 60 anos.

Admitindo que o estudo de 2002, ao excluir os maiores de 70 anos, encontrou uma prevalência inferior à real, e sabendo que no estudo BOLD os indivíduos com mais de 70 anos representaram 34% dos casos, poderemos supor que a prevalência de 2002 teria um valor bem superior aos 5,3%, e eventualmente próximo dos 9% do Pneumobil.

A comparação entre as várias estimativas não é de facto possível, mas podemos conjecturar que eventualmente pode existir um aumento da prevalência de DPOC nos últimos anos em Portugal. Existem publicações internacionais que o sugerem. (91)

No contexto de estudos de prevalência da DPOC em Portugal, vale a pena referir ainda um outro estudo, o designado Pneumobil 2, que foi realizado no ano anterior ao BOLD (2007-8). (92)

Foi de âmbito nacional, mas também não aleatorizado, com estudo com broncodilatador, e incluiu 5.324 indivíduos maiores de 40 anos fumadores e ex-fumadores.

A frequência de estádios I e II foi idêntica ao dos outros estudos, cerca de 90%.

A prevalência de DPOC em fumadores e ex-fumadores neste estudo foi de 25%, similar aos 27% do BOLD.

Tanto neste estudo como no BOLD, verificou-se que apenas 5 ou 6% dos indivíduos com obstrução persistente tinham um diagnóstico médico, revelando uma muito elevada taxa de subdiagnóstico.

O diagnóstico de DPOC deve ser considerado na presença de factores de risco, de que a exposição ao tabaco é o principal, e de uma clínica de sintomas em que a tosse, expectoração e dispneia crónicas e persistentes são os mais relevantes. Este diagnóstico



clínico deve ser confirmado por espirometria objectivando obstrução aérea não reversível ao broncodilatador.

Nos estudos de prevalência efectuados, foi confirmado que o factor de risco principal em Portugal é a exposição ao tabaco, identificando-se no estudo BOLD cerca de 10% dos indivíduos sem exposição a este factor de risco. Não sabemos se estes casos dependem de um menor desenvolvimento pulmonar na infância e adolescência (13) ou da exposição a outros factores de risco como exposição à biomassa. (10)

O conhecimento das características clínicas e fenotípicas dos doentes com DPOC, em Portugal, foi outro dos principais objectivos desta tese. (Estudos 3,4 e 5)

O estudo SAFE foi um estudo multicêntrico, prospectivo, aleatorizado em 2 braços com dupla ocultação, para avaliar se a função pulmonar sob efeito do tiotrópio era afectada pelo tabagismo (93). Foram incluídos neste estudo 298 doentes seguidos em 31 serviços de Pneumologia do país, em 2005.

Posteriormente, foi analisada a sintomatologia e comorbilidades desta população. (Estudo 3)

O facto de esta população ter sido seleccionada apenas em Serviços de Pneumologia, condiciona a interpretação da realidade em Portugal e na Medicina Familiar, mas tem a virtude de nos informar das características dos doentes seguidos em Pneumologia.

Cerca de 73% dos doentes eram graves ou muito graves (na altura do desenho do estudo a recomendação de classificação da gravidade era o valor de FEV1 pré broncodilatador).

A dispneia tinha sido o sintoma principal em 55% dos doentes no momento do diagnóstico de DPOC, mas no momento de inclusão era de longe o sintoma mais presente e com maior impacto na vida do doente, verificado em 83% dos doentes.

Nos doentes com DPOC moderada, e no momento do diagnóstico, a tosse e a expectoração tinham sido os sintomas principais e em igualdade de frequência com a dispneia, sugerindo que possam ser sintomas mais precoces na doença.

Das várias limitações deste estudo realça-se o facto já referido de ser uma população seleccionada (seguida em Pneumologia), e de a dispneia não ter sido avaliada pelo mMRC.

A gravidade da dispneia foi classificada como ligeira em 40%, moderada em 35% e grave em 6% no início do estudo.

Estes valores contrastam com o facto de mais de 85% dos doentes graves e muito graves considerarem a dispneia como o sintoma mais importante, apontando para alguma desvalorização ou má percepção da dispneia pelos doentes, uma vez que 73% tinham obstrução grave ou muito grave.

Este aspecto tem sido encontrado em estudos de impacto dos sintomas na DPOC (32)

Como noutros estudos, foram excluídos os doentes com história de asma, pelo que não temos dados do fenótipo de sobreposição Asma e DPOC.

Mas a presença de pieira no momento do diagnóstico foi de 10% nos doentes moderados e de 6% na totalidade da amostra. Estas frequências de pieira foram idênticas no momento de inclusão no estudo.

Poderemos estimar que a frequência de ACO nos doentes seguidos em Pneumologia seja de 6 a 10%, frequência similar ao que foi encontrado em Espanha (68)

Embora os doentes com mais de 3 exacerbações no ano anterior tivessem sido excluídos, uma proporção significativa dos doentes graves e a maioria dos muito graves (cerca de 50% do total da amostra) tinham tido mais de 1 recurso à urgência no ano anterior.

Combinando a gravidade da função, com uma exacerbação grave (recurso à urgência) e dispneia muito significativa, mais de 50% dos doentes seriam, segundo o GOLD 2011, do grupo D, e uma percentagem importante de doentes do grupo B.

Estes dados têm vindo a ser confirmados em estudos realizados em vários serviços de Pneumologia com cerca de 75% dos doentes pertencentes aos grupos B e D.

Os doentes exacerbadores seriam cerca de 50%, valor similar ao encontrado no referido estudo espanhol de fenótipos, com cerca de 46% de doentes. (68)

A outra avaliação foi a frequência de comorbilidades. Mais de 50% apresentavam comorbilidade cardiovascular, seguido de doença gastrointestinal em 20% (83% doença péptica) e metabólica /endócrina em 16% (53% diabetes). Estes resultados são similares aos encontrados na literatura. (42)

Embora o estudo SAFE não permita fornecer informação adequada de quais são os subgrupos ou fenótipos de doentes com DPOC, em Portugal, e qual a sua frequência, veio fornecer algumas indicações importantes para a nossa prática clínica.

Não havendo dados objectivos no nosso país de subgrupos ou fenótipos de DPOC, foi efectuada uma revisão da literatura e um consenso de quais serão os fenótipos mais importantes e frequentes na DPOC entre nós. (Estudo 4)

Outro estudo foi realizado com a mesma metodologia e dedicado especificamente a um dos fenótipos, o de sobreposição Asma e DPOC. (Estudo 5)

Definir e estratificar os doentes com DPOC apenas pela clínica de sintomas e pela gravidade de obstrução tem revelado que se têm agrupado doentes com outras importantes características clínicas que poderão condicionar diferentes abordagens terapêuticas.

A caracterização fenotípica da DPOC é objectivo actual para definir clinicamente vários subtipos de doentes com DPOC com a finalidade de melhor individualizar e personalizar o tratamento e seus objectivos. (94)

Um grupo de peritos internacionais definiu fenótipos como “conjunto de características da DPOC que isoladamente ou em conjunto descrevem diferenças entre indivíduos com a doença que se relacionam comparâmetros (outcomes) com significado clínico (sintomas, exacerbações, resposta ao tratamento, progressão da doença ou mortalidade) (61)

Esta definição também resultou de um consenso de peritos, como aconteceu no nosso estudo.

A SEPAR também propõe um conjunto de fenótipos baseados em opinião de peritos para orientar o tratamento específico de cada um (67).

A nossa proposta de identificação de fenótipos, baseou-se na experiência pessoal e numa revisão da literatura, com vista a sugerir quais os fenótipos mais importantes na prática clínica, qual a avaliação específica complementar e propor um tratamento individualizado para cada um.

Foi consensual sugerir 6 fenótipos subdivididos em 2 grupos: exacerbadores, com mais de 2 exacerbações ou 1 internamento no ano anterior, e os não exacerbadores.

No grupo dos não exacerbadores tínhamos os doentes menos sintomáticos (com menor dispneia) e os mais sintomáticos, habitualmente considerados com enfisema.

No grupo dos exacerbadores tínhamos os bronquíticos crónicos com exacerbações, os enfisematosos com exacerbações e os com sobreposição de DPOC e bronquiectasias. Neste grupo de doentes exacerbadores, por serem mais graves, foi proposta uma investigação complementar com função pulmonar completa e TAC torácico.

O fenótipo de sobreposição Asma e DPOC foi considerado à parte, sugerindo-se algumas características clínicas mais específicas, eosinofilia sérica ou na expectoração e história anterior de asma. Não foram sugeridos critérios funcionais para a sua definição.

Para cada um dos 6 fenótipos foi sugerida uma terapêutica de primeira linha e outras opcionais.

Esta proposta de fenótipos aproxima-se do que tem sido mais consensual na literatura, e acompanha a sugestão da SEPAR e de certa forma as diferentes revisões GOLD.

As comorbilidades podendo estar associadas a qualquer um dos fenótipos são um dos mais importantes factores de risco para gravidade individual da doença.

As comorbilidades consideradas mais importantes foram as cardiovasculares, a presença de cancro do pulmão, a ansiedade/depressão, doença metabólica como a diabetes e o emagrecimento.

A proposta terapêutica recomendada neste contexto foi de tratar activamente tanto a DPOC como a comorbilidade, não parecendo dever haver modulação desse tratamento quando as duas patologias estiverem associadas.

A presença de insuficiência respiratória, podendo verificar-se em cada fenótipo também foi considerada como factor agravante, devendo ser identificada precocemente e tratada como recomendado.

Considerou-se que para a definição de gravidade da DPOC se deveriam incluir os seguintes parâmetros: FEV1, a dispneia medida pelo mMRC e a eventual utilização de um índice composto como o BODE, BODEx ou ADO.

Dadas as significativas implicações clínicas das exacerbações, os fenótipos exacerbadores foram considerados como os de maior risco.

Para atingir os melhores resultados de tratamento em cada fenótipo, será importante atingir o controlo da doença, cuja definição é ainda imprecisa ao contrário do que se verifica na asma.

A proposta de definição de controlo foi de ausência ou sintomas mínimos, com o menor impacto na qualidade de vida, e sob tratamento.

Assim como na definição e classificação dos fenótipos da DPOC devemos utilizar vários parâmetros, também o controlo da doença deverá ser abordado de uma forma multicomponente.

O objectivo principal deste estudo foi de sugerir quais os fenótipos mais importantes e de contribuir para definir um tratamento orientado para o doente, mais do que para a doença, aproximando-nos de uma medicina mais personalizada.

Este consenso, embora não suportado em estudos clínicos nacionais, está de acordo com a proposta da SEPAR em 2012 (67) (à excepção da proposta de fenótipo com bronquiectasias), e vai em linha com o estudo de prevalência dos diversos fenótipos e sua subdivisão em Espanha (68) e também da recente proposta GOLD 2017 (11).

Esta revisão GOLD 2017 sugere de alguma forma uma divisão por “fenótipos”. Para o Grupo D (doentes mais graves e de mais difícil controlo clínico) define várias orientações terapêuticas específicas para estes doentes muito sintomáticos e exacerbadores, identificando 3 “fenótipos” neste contexto, o bronquítico crónico, o de sobreposição asma e DPOC e o com bronquiectasias, para além do exacerbador sintomático que poderíamos fazer corresponder ao exacerbador enfisematoso. Do mesmo modo, `se pode fazer corresponder o grupo A, aos pouco sintomáticos, e o grupo B aos sintomáticos não exacerbadores.

Poderemos afirmar que esta revisão de consenso está em consonância com propostas de reconhecido relevo: SEPAR e GOLD 2017.

O fenótipo de sobreposição Asma e DPOC (Estudo 5) será, a par do exacerbador e do enfisematoso, eventualmente um dos mais fáceis de identificar na prática clínica, uma vez que muitos doentes com Asma fumam ou fumaram assim como muitos dos doentes com DPOC tem história prévia de asma.

A sua caracterização não está bem definida, em grande parte porque estes doentes foram excluídos tanto dos estudos clínicos de Asma como de DPOC.

Como consequência, existe muito desconhecimento da patogenia, das características inflamatórias e da história natural desta entidade.

Existe assim a dúvida se será uma entidade autónoma, ou um fenótipo da DPOC e da Asma.

Embora esta entidade já tenha sido designada no século passado como bronquite crónica asmatiforme, o interesse nesta entidade foi relançado por Gibson em 2009. (41)

Em 2014 o GOLD e o GINA publicaram uma recomendação conjunta sobre ACO, mas sem uma definição precisa, sem critérios clínicos claros, simples e de fácil utilização na prática clínica. (65)

A existência desta identidade, autónoma e eventualmente considerada uma 3ª doença obstrutiva, como de certa forma foi proposta pelo GINA e GOLD, foi questionada por Postma e Rabe (95), sugerindo que na Asma a exposição ao tabaco deveria ser considerada como um factor agravante desta e na DPOC a sobreposição com Asma seria um fenótipo da DPOC.

Alguma da literatura recente tem proposto que esta entidade de sobreposição Asma e DPOC (ACO) seja considerada um fenótipo da DPOC e não uma entidade clínica autónoma. Aliás, tem sido considerado pelo GOLD que a presença de hiperreatividade brônquica ou de Asma são factores de risco para DPOC.

Outras propostas de consenso têm sido desenvolvidas, mas é de salientar que a SEPAR tem sido uma das sociedades que mais tem estudado o papel dos fenótipos na DPOC e



nomeadamente o ACO (67,69,96) tendo proposto tratamentos específicos para cada um e em especial para este fenótipo.

O nosso estudo de consenso, que envolveu Pneumologistas, Alergologistas e a Medicina Familiar, baseado numa revisão da literatura e na experiência pessoal de cada um, teve como objectivo encontrar uma proposta que contribuísse para o diagnóstico, tratamento e orientação clínica destes doentes.

Não existem estudos que permitam estimar a prevalência de ACO em Portugal. Estudos internacionais têm apontado para intervalos muito amplos e diferentes, se baseados nos doentes com Asma (13 a 30%) ou na DPOC (9 a 55%), comprovando que, a falta de uma definição precisa desta entidade dificulta a estimativa da sua prevalência.

Recentemente, um estudo espanhol de prevalência dos diversos fenótipos na Medicina Familiar e na Pneumologia (68) encontrou 6,5% de sobreposição Asma e DPOC.

Dos dados portugueses foram considerados os estudos de prevalência da Asma e DPOC existentes. Os estudos de DPOC excluíram os doentes com história de Asma mas o estudo INASMA encontrou nos asmáticos a mesma proporção de fumadores que na população sem asma, e que esta exposição nos asmáticos contribui para a presença de obstrução fixa nesta população.

Após revisão da literatura considerou-se que para o diagnóstico clínico desta entidade deveria existir a presença simultânea de características clínicas de Asma e DPOC como critério diagnóstico de ACO.

Como critério funcional, para suportar o diagnóstico clínico, deveria estar presente obstrução após broncodilatador ( $FEV_1/FVC < 0.7$ ), assim como uma reversibilidade do  $FEV_1$  superior a 12% e 200 ml após broncodilatação.

A exposição actual ou passada ao tabaco ou biomassa seria o terceiro componente para a sua definição.

Para o diagnóstico, a presença de eosinofilia sérica (mais de 300 eosinófilos por  $\mu$ l e superior a 5% do total) e uma história de atopia deviam ser consideradas.

O tratamento destes doentes deverá incluir corticoides inalados associados a um ou dois broncodilatadores consoante a gravidade clínica.

Foi considerado que estes doentes, pela sua maior complexidade, não só na confirmação diagnóstica como no seguimento, deveriam ser tratados pelas especialidades hospitalares.

Após a publicação do nosso estudo, a SEPAR e a GEMA produziram um documento de consenso para ACO (96) com os seguintes critérios: mais de 35 anos, fumador ou ex-fumador (exposição ao tabaco mais de 10 UMA), obstrução fixa após broncodilatador e presença de critérios clínicos de asma. Na ausência de critério de asma actual propuseram resposta ao broncodilatador muito positiva (mais de 400 ml e 15% de reversibilidade) e eosinofilia sérica (mais de 300 eosinófilos).

A proposta terapêutica passa pelos corticoides inalados associados a broncodilatação. Foi proposto um algoritmo diagnóstico (97) que também está incluído na revisão 2017 da SEPAR para a DPOC (69).

De facto, existem semelhanças entre a nossa proposta e a espanhola, o que valoriza a nosso consenso sobre ACO.

Outro objectivo principal desta tese foi encontrar características clínicas e factores preditores que melhor definam os doentes de alto risco de internamento e mortalidade (Estudo 6).

Os doentes de alto risco, em que existe uma frequência de exacerbações graves com internamentos e mortalidade mais elevada, representam o grupo de doentes que condicionam uma maior proporção de custos económicos e sociais com a DPOC. (98-103)

O estudo retrospectivo realizado com o objectivo de identificar factores preditivos deste risco mais elevado, utilizou uma população de 100 doentes consecutivos (2 doentes foram excluídos por só existir espirometria na avaliação basal, total de doentes analisados foi de 98 doentes), seguidos em consulta no Hospital de Santa Marta, com avaliação basal em Janeiro e Fevereiro de 2012, clinicamente estáveis e sem exacerbações nos últimos 3 meses.

Esta amostra de população foi originalmente constituída para comparar a sua classificação e gravidade pela então recente publicação da revisão GOLD 2011 versus a anterior de 2007, que só utilizava a espirometria para a sua estratificação.

Estes doentes foram seguidos em Santa Marta durante 5 anos e em Maio de 2017 foram retrospectivamente identificados exacerbações, internamentos e idas à urgência e mortalidade.

Durante os 5 anos de seguimento, estes doentes foram tratados de acordo com o GOLD 2011, e seguidos pela mesma equipa clínica.

São conhecidos factores predictores de gravidade e risco de mortalidade de que o FEV1 é um dos melhores.

Existem estudos que têm analisado outros parâmetros da função respiratória (volumes pulmonares, DLCO, PM6M, presença de insuficiência respiratória) mas que não estão presentes nas recomendações como preditores destes factores de risco.

É conhecido o papel da hiperinsuflação estática (e dinâmica) e do enfisema como tendo uma correlação muito significativa com a dispneia e a capacidade de exercício e que a relação IC/TLC <25% é factor preditor de mortalidade.

Os objectivos deste estudo foram identificar quais os factores predictores de internamento e mortalidade cumulativa aos 5 anos, assim como, do risco de exacerbações aos 5 anos, utilizando como variáveis FEV1, dispneia pelo mMRC, histórico de exacerbações no ano anterior à inclusão, classificação GOLD 2011 e os volumes pulmonares.

Uma das principais limitações deste estudo é a dimensão da amostra o que dificultou a demonstração de significância estatística em análise multivariada de vários parâmetros.

Mas a pequena dimensão da amostra é também uma das suas forças, pois foram encontrados preditores por análise multivariada que têm significado numa população pequena, podendo ser muito relevantes para o exercício da clínica diária.

Também podemos considerar outras limitações como o de ser retrospectivo, a população analisada apenas representar a Pneumologia e ser realizado num único centro.

Os principais resultados deste estudo, com significado estatístico, foram:

- os factores preditores para risco de internamento e mortalidade cumulativa aos 5 anos foram o histórico de exacerbações e a relação IC/TLC <25%.
- para o risco de exacerbações cumulativa aos 5 anos, o histórico de exacerbações foi a variável significativa, o que está de acordo com a literatura e a recomendação GOLD.
- para os doentes do grupo D GOLD 2011, considerados de alto risco, a melhor variável preditora de risco cumulativo foi o FEV1.

A relação IC/TLC <25% não foi significativa por análise multivariada neste grupo, mas preditora quando avaliada para a população na sua totalidade.

Este parâmetro poderá ser mais um marcador de risco de gravidade a considerar, para além do FEV1, dispneia e exacerbações, e de simples e fácil uso na prática clínica. (74,104-107)

A principal diferença deste estudo, relativamente a outros que já demonstraram o papel da relação IC/TLC <25% como factor de risco de mortalidade, é que foram analisados conjuntamente com a relação IC/TLC <25%, os outros parâmetros clínicos que habitualmente são considerados para definir e classificar a gravidade e alto risco futuro. (FEV1, exacerbações, grupo ABCD GOLD 2011)

A necessidade de identificar doentes de alto risco está bem patente na revisão GOLD 2017 e na nova GESEPOC, pelo que este estudo pode contribuir para uma melhor caracterização destes doentes, com a finalidade de reduzir esse risco e o peso da doença (5,108-110), e que possa vir a ser considerado na definição do doente de alto risco nas recomendações nacionais e internacionais.

A análise das recomendações actuais para a DPOC, em países europeus, foi outro objectivo principal desta tese. (Estudo 7)

As nossas recomendações de diagnóstico e tratamento da DPOC (NOC) foram comparadas com as de outros países europeus por forma a identificar áreas de melhor

definição e orientação susceptíveis de adaptar as orientações portuguesas à nossa realidade.(98)

Desde o lançamento da iniciativa GOLD em 2001 que em Portugal se acompanhou de perto as suas recomendações, tendo participado com um representante português.

As suas recomendações têm sido difundidas e praticadas no país, tanto pela Pneumologia como pela Medicina Familiar e outras especialidades, pelo que não foram inicialmente desenvolvidas orientações nacionais.

Em 2011, foram introduzidas em Portugal as Normas de Orientação Clínica (NOC) de que a da Asma e a da DPOC foram das primeiras a serem realizadas.

Estas normas têm funcionado como normativas clínicas e dada a relevância, difusão e conhecimento pelos médicos do GOLD, a NOC seguiu de perto essas recomendações. (98)

A maioria dos países na Europa procedeu de igual modo, seguindo no essencial o GOLD, embora com pequenas nuances, mas outros como o Reino Unido (99) e a Espanha (100) produziram orientações específicas.

A existência desta heterogeneidade de normativas em vários países, coexistindo com o GOLD, muitas vezes consequência de sistemas de saúde diversos, acessibilidade a tratamentos diferentes, indicações para tratamento no ambulatório ou em ambiente hospitalar não uniformes, levou à constituição de um grupo de representantes de vários países europeus que analisou e comparou as diferentes recomendações na Europa.

Portugal participou com a sua NOC, que podemos considerar que representa a recomendação portuguesa para a DPOC.

Foram avaliados os critérios de diagnóstico, a estratificação de gravidade e de risco assim como a farmacoterapia em cada país.

Desta revisão e análise concluiu-se que na maioria dos países eram similares os critérios para o diagnóstico, os objectivos para o tratamento, a consideração da importância das

comorbilidades no tratamento, e a indicação de tratamento broncodilatador como base essencial da terapêutica.

No entanto, foram identificadas diferenças em vários aspectos como:

- diferente estratificação da gravidade da doença (FEV1 ou multicomponente ABCD por exemplo);
- adaptação das recomendações a diferentes subgrupos ou fenótipos de doentes (nem todas reconheciam o fenótipo exacerbador e só algumas previam tratamento diferencial para ACO) ou apenas à diferenciação por classes ABCD do GOLD;
- critérios para utilização de corticoides inalados que muitas vezes não estavam explícitos no documento. São exemplos desta indefinição de utilização dos ICS, se existe indicação em todos os doentes com exacerbações frequentes, se nos doentes com exacerbações persistentes após broncodilatadores, no caso de sobreposição com Asma, ou nos doentes considerados de alto risco por  $FEV1 < 50\%$ , dispneia com  $mMRC > 2$  e mais de 2 exacerbações);
- e critérios diferentes para utilização de outras classes de fármacos para além dos broncodilatadores e corticoides inalados como a teofilina e os mucolíticos.

Embora de uma forma geral exista uma certa concordância em alguns pontos-chave nas várias recomendações europeias, constataram-se diferenças significativas na classificação da gravidade, na definição e orientação por fenótipos (de que o exacerbador era o mais frequentemente referido), e consequentes diversas abordagens terapêuticas, assim como a não existência de indicações claras para o tratamento inicial e quando efectuar o seu escalonamento.

Estas diferenças refletem no essencial alguns dos aspectos que o próprio GOLD (na altura o de 2011) não previa, podendo especular-se se a nova revisão GOLD 2017 não teve em conta alguns destes aspectos analisados neste estudo.

Deste estudo resulta que uma maior uniformidade de procedimentos deverá existir nos países europeus, com critérios objectivamente definidos para a terapêutica, quando e qual, e uma melhor identificação de subgrupos ou fenótipos para a DPOC.



A questão da definição de doente de alto de risco de exacerbações graves, internamentos e de risco elevado de mortalidade não foi abordada e, no entanto, este aspecto é essencial para a identificação e definição de um tratamento mais adequado para estes doentes, com o objectivo de reduzir o elevado peso da DPOC.

Os resultados do Estudo 6, publicados posteriormente a esta análise das recomendações europeias, poderão ser um contributo para aperfeiçoar as recomendações por forma a melhor caracterizar e identificar o doente de alto risco.

## **CONCLUSÕES**

Os objectivos principais do conjunto de estudos incluídos nesta tese foram de contribuir para melhorar o conhecimento da realidade da DPOC em Portugal e de salientar a importância da avaliação multidimensional na caracterização dos doentes e orientação terapêutica na DPOC.

A mais recente estimativa de prevalência da DPOC, entre nós, é de 14,2%, fruto do estudo integrado na iniciativa BOLD e realizado na região de Lisboa, com um valor similar a outros países europeus. Cerca de 10% dos doentes são graves ou muito graves, definidos por um FEV1 inferior a 50%.

Comparando com os estudos de prevalência anteriores, com valores inferiores, a prevalência da DPOC parece ter aumentado entre nós nos últimos anos.

Os nossos doentes apresentam, nomeadamente nos seguidos em Pneumologia, dispneia muito significativa e risco de exacerbações elevado.

De acordo com a avaliação multidimensional, os nossos doentes são essencialmente dos grupos B e D do GOLD, mais sintomáticos e de risco mais elevado.

Aspectos clínicos particulares, no contexto da avaliação multidimensional, que permitam identificar fenótipos foram analisados e a proposta foi de dividir os doentes em fenótipos exacerbadores e não exacerbadores.

Os não exacerbadores serão pouco ou muito sintomáticos.

Nos exacerbadores, vários subtipos foram identificados: bronquíticos, enfisematosos, com bronquiectasias e sobreposição de Asma e DPOC (ACO).

Para este fenótipo (ACO) foram propostas características clínicas e funcionais que permitem identificar estes doentes, cuja complexidade deveria motivar um seguimento pela especialidade.

Para identificar quais os melhores parâmetros preditores de risco elevado a 5 anos (exacerbações, internamentos e mortalidade) o estudo realizado concluiu que os factores preditores para risco de internamento e mortalidade cumulativa aos 5 anos foram o histórico de exacerbações e a relação IC/TLC <25%.

Para o risco de exacerbações cumulativas aos 5 anos, o histórico de exacerbações foi a variável significativa.

Para os doentes do grupo D GOLD a melhor variável preditora de risco elevado foi o FEV1. O IC/TLC poderá ser um parâmetro marcador de risco de gravidade a considerar, para além da avaliação multidimensional (FEV1, dispneia e exacerbações), e de simples e fácil uso na prática clínica.

No estudo analítico das recomendações europeias para a DPOC, e no contexto de comparação com a nossa NOC, embora exista de uma forma geral uma certa concordância nas principais definições, constataram-se diferenças significativas na classificação da gravidade, na definição e orientação por fenótipos e consequentes diversas abordagens terapêuticas, assim como a não existência de indicações claras para o tratamento inicial e quando efectuar o seu escalonamento.

Outro aspecto importante a considerar nas recomendações será o de incluir parâmetros que permitam uma abordagem diferenciada dos doentes de alto risco.

Consideramos que, para além das referidas lacunas existentes no nosso conhecimento da DPOC em Portugal, persistem aspectos que necessitam de maior clarificação e que justificam investigação futura:

- melhor conhecimento da história natural da DPOC, do declínio do FEV1 e dos factores de progressão da doença e da perda de função pulmonar.

- melhor compreensão dos mecanismos pulmonares e extrapulmonares da dispneia, da hiperinsuflação e dos parâmetros fisiopatológicos que complementem a avaliação multidimensional.
- utilização da avaliação da capacidade funcional para desenvolver estratégias de promoção da actividade física e reabilitação respiratória.
- conhecimento mais aprofundado dos mecanismos das exacerbações, seus biomarcadores, factores de gravidade e relação com inflamação sistémica.
- valorizar a presença da insuficiência respiratória nos algoritmos de tratamento.
- identificação das comorbilidades, em particular da cardíaca, e inter-relação dos seus mecanismos fisiopatológicos com a DPOC.
- incluir nas recomendações, orientações específicas para os doentes de alto risco, com internamentos por exacerbações e elevado risco de mortalidade.
- desenvolver melhores critérios para a instituição de terapêuticas personalizadas e terapêuticas alvo.

A avaliação multidimensional para o diagnóstico e tratamento da DPOC será neste momento a melhor atitude para orientar a nossa intervenção na DPOC, doença de elevada complexidade, heterogeneidade e elevado impacto social e económico.



## **BIBLIOGRAFIA**





**BIBLIOGRAFIA**

1. World Health Organization. - COPD factsheet November 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/> (acedido 15 Setembro 2017)
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2095-2128.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442.
4. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, Regional and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388:1545–602
5. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017; published online August 16. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30293-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30293-X).
6. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, et al. Estimates and 25-year trends of the Global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet* 2017; 389: 1907–18.
7. Murray CJL, Lopez AD Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498–1504.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). COPD: Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. [www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management](http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management). (acedido 15 Setembro 2017)
9. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive

- pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187:347–65
10. D. Mannino, S. Buist - Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends- *Lancet* 2007; 370: 765–73
11. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2017-195, 557–582
12. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:3–10.
13. P Lange, B Celli, A Agustí, et al- Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease - *N Engl J Med* 2015;373:111-22.
14. Barbara C, Ramos F, Almeida M, Marques Gomes MJ, Segorbe Luís A. Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. Direção-Geral da Saúde, Lisboa, 2005.
15. DGS. Portugal - Programa Nacional para as Doenças Respiratórias. Direção Geral de Saúde. 2012
16. DGS - Doenças Respiratórias em números 2015.
17. Global Burden of Disease 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 743–800.
18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017.
19. American Thoracic Society. The Global Burden of Lung Disease 2014.
20. de-Torres JP, Marín JM, Pinto-Plata V, Divo M, Sanchez-Salcedo P, Zagaceta J, et al.- Is COPD a Progressive Disease? A Long Term Bode Cohort Observation. *PLoS ONE* 1016 11(4): e0151856.
21. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977; 1:1645–8.

22. Burrows B. The course and prognosis of different types of chronic airflow limitation in a general population sample from Arizona: comparison with the Chicago "COPD" series. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 140:S92–4. PMID: 2782767
23. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2004;364: 709–21.
24. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, et al. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20: 1117–22.
25. D Mannino, S Buist, W Vollmer - Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? - *Thorax* 2007;62:237–241
26. P. Quanjer, S Stanojevic, T Cole, and the ERS Global Lung Function Initiative - Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations – *Eur Respir J* 2012; 40: 1324–1343
27. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16: 5---40.
28. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006; 28:523–532.
29. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan S, et al. The Burden of Lung Disease Initiative (BOLD): rationale and design. *COPD* 2005; 2:277–83.
30. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366:1875–1881
31. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370:741–750.
32. Rennard S, Decramer M, Calverley PMA, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J*. 2002;20:799–805
33. Partridge MR, Karlsson N, Small IR: Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey. *Curr Med Res Opin*. 2009, 25: 2043-2048

34. J Lopez-Campos, C Calero, E Quintana-Gallego - Symptom variability in COPD: a narrative review - *Int J COPD* 2013;8 231–238
35. K Rabe, S Hurd, A Anzueto, P Barnes, S Buist, P Calverley, et al- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - GOLD Executive Summary - *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176; 532–555
36. Prescott G. Woodruff, M.D., R. Graham Barr, M.D., Dr.P.H., Eugene Bleecker, M.D.- Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function - *N Engl J Med* 2016;374:1811-21.
37. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, Ostinelli J: Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J.* 2011, 37: 264-272
38. N Roche, N Chavannes and M Miravittles - COPD symptoms in the morning: impact, evaluation and management - *Respiratory Research* 2013, 14:112
39. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999;54:581–586
40. C Cooper - Airflow obstruction and exercise - *Respiratory Medicine* (2009) 103, 325-334
41. Gibson PG, Simpson JS. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax.* 2009;64:728---35
42. M Divo, C Cote, J. de Torres, C Casanova, Jose M. Marin, and Bartolome Celli; for the BODE Collaborative Group - Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease - *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 155–161
43. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N.-Development and first validation of the COPD Assessment Test.-*Eur Respir J.* 2009;34:648–654
44. P Jones, Mt Tabberer and W-Hung Chen- Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD assessment test (CAT™) scores - *BMC Pulmonary Medicine* 2011, 11:42
45. -Ciro Casanova , MD ; Jose M. Marin , MD ; Cristina Martinez-Gonzalez et al - Differential Effect of Modified Medical Research Council Dyspnea, COPD

- Assessment Test, and Clinical COPD Questionnaire for Symptoms Evaluation Within the New GOLD Staging and Mortality in COPD - CHEST 2015; 148(1): 159 – 168
46. P Lange, D Halpin, D O'Donnell, W MacNee - Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV1 - Int J COPD 2016;11 3–12
  47. A Agusti, P Calverley, B Celli et al - the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators- Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort- Respiratory Research 2010, 11:122
  48. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. Chest. 2002;121(5):1434–1440
  49. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. Lancet 2007; 370:786-96.
  50. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Román Sánchez P, Salcedo E, NavarroM, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005;60:925-31
  51. R Rodriguez-Roisin, MD - Toward a Consensus Definition for COPD Exacerbations - CHEST 2000; 117:398S–401S
  52. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations: epidemiology. Thorax 2006;61:164–8.
  53. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, McCormickM, Haldar K, Keadze T, Duvoix A, et al. Acute exacerbations of COPD: identification of biological clusters and their biomarkers. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:662–670.
  54. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandstro"mT, Taylor AF, D'Andrea P, Arrasate C, Chen H, Banerji D. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. Lancet Respir Med 2013;1:199–209
  55. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al.; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to

- exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128–1138.
56. Celli BR, Cote C, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA et al. The Body Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise Performance (BODE) Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005–1012.
  57. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez L, Perpiña M, Román P. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103:692-9.
  58. Puhan MA, Hansel NN, Sobradillo P, et al. Large-scale international validation of the ADO index in subjects with COPD: an individual subject data analysis of 10 cohorts. *BMJ Open* 2012;2:e002152
  59. Burrows B, Fletcher CM, Heard BE, et al.-. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinic pathological study of patients in London and Chicago. *Lancet*,1966 1:830–5.
  60. Thomas L Petty - The history of COPD - *International Journal of COPD* 2006;1(1) 3–14
  61. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL,et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:598---604.
  62. Agusti et al. Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort *Respiratory Research* 2010, 11:122
  63. Agusti A, Edwards LD, Celli B, Macnee W, Calverley PM, Müllerova H et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J*. 2013 (3):636–46
  64. Gibson PG, McDonald VM, et al -. Asthma-COPD overlap 2015: now we are six. *Thorax*. 2015 Jul;70(7):683-91.
  65. GINA-GOLD diagnosis of disease of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). [www.goldcopd.org/asthma-copd-overlap.html](http://www.goldcopd.org/asthma-copd-overlap.html)



66. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. PLoS ONE 2015 10(9): e0136065
67. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC). Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. Arch Bronconeumol. 2012;48:247-57.
68. M. Rubio, R.Casamor, M.Miravittles On behalf of the FENEPOC study group - Identification and distribution of COPD phenotypes in clinical practice according to Spanish COPD Guidelines: the FENE POC study - International Journal of COPD 2017;12 2373–2383
69. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. ArchBronconeumol. 2017;53:324–335.
70. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(10):975–981
71. Celli B, Decramer M, Liu D, Metzdorf N, Asijee G, Tashkin D. Defining a COPD composite safety endpoint for demonstrating efficacy in clinical trials: results from the randomized, placebo-controlled UPLIFT® trial. Respiratory Research (2016) 17:48
72. Nishimura K, Tsukino M et al- Clinical course and prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med 2000; 6:127–132
73. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, et al; NETT Research Group. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(12):1326–1334
74. Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(6):591–597.
75. B. Celli, M Decramer, J.Wedzicha, K. Wilson, A.Agustí on behalf of the ATS/ERS Task Force for COPD Research - An official American Thoracic Society/European

- Respiratory Society statement: research questions in COPD –EurRespir J 2015; 45: 879–905
76. O'Donnell D, Webb K, Neder J. Lung hyperinflation in COPD: applying physiology to clinical practice. COPD Research and Practice (2015) 1:4
  77. French A, Balfe D, Mirocha J, Falk J, Mosenifar Z. The inspiratory capacity/total lung capacity ratio as a predictor of survival in an emphysematous phenotype of chronic obstructive pulmonary disease Int J COPD 2015;10 1305–1312
  78. Celli, B. - Predictors of mortality in COPD. Respir Med. 2010;104:773–779.
  79. de-Torres JP, Marín JM, et al. Is COPD a Progressive Disease? A Long Term Bode Cohort Observation. PLoS ONE (2016) 11(4): e0151856
  80. T.Glaab, C.Vogelmeier and R. Buhl- Outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): strengths and limitations - Respiratory Research 2010, 11:79
  81. Flattet Y, Garin N, Serratrice J, et al. Determining prognosis in acute exacerbation of COPD Int J COPD 2017;12 467–475
  82. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1856-61.
  83. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. EurRespir J 2004 Jan;23(1):28e33.
  84. Joan B Soriano, Bernd Lamprecht, Ana S Ramírez et al - Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data - Lancet Respir Med 2015;3: 443–50
  85. L Goossens, I Leimer, N Metzdorf, K Becker and M Rutten-van Mölken - Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial - BMC Pulm Med 2014, 14:163
  86. J. Kim, H Yoon, Y.MokOh, et al - Lung function decline rates according to GOLD group in patients with chronic obstructive pulmonary disease - Int J COPD 2015;10 1819–1827

87. C Casanova, J de Torres, A Aguirre-Jaime, et al - The Progression of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is Heterogeneous The Experience of the BODE Cohort - *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184: pp 1015–1021, 2011
88. V Sobradillo Pena, Marc Miravittles, Rafael Gabriel, et al - Geographic Variations in Prevalence and Underdiagnosis of COPD\* Results of the IBERPOC Multicentre Epidemiological Study - *CHEST* 2000; 118:981–989
89. K.R. Chapman\*, D.M. Mannino#, J.B. Soriano et al - Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease –*Eur Respir J* 2006; 27: 188–207
90. C. Raftery, P-O. Girodet - Epidemiology of COPD –*Eur Respir Rev* 2009; 18: 114, 213–221
91. M. Waatevik, T. Duellien Skorge, E. Omenaas et al - Increased prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a general population - *Resp Med* (2013) 107, 1037e1045
92. Reis Ferreira JM, Matos MJ, Rodrigues F, Belo A, Brites H, Cardoso J, Simão P, Moutinho dos Santos J, Almeida J, Gouveia A, Bárbara C. Prevalência de obstrução numa população exposta ao fumo do tabaco - PROJETO PNEUMOBIL. *Rev Port Pneumol* 2009; XV(5):803-46.
93. J. Moita, C. Barbara, J. Cardoso, R. Costa, M. Sousa, J. Ruiz, M.L. Santos - Tiotropium improves FEV1 in patients with COPD irrespective of smoking status - *Pulm Pharm Therap* 21 (2008) 146–151
94. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle M, Soler JJ, de-Torres JP, et al. CHAIN study. Distribution and outcomes of a phenotype-based approach to guide COPD management: results from the CHAIN cohort. *PLOS ONE*. 2016;11:e0160770
95. D. Postma, and K. Rabe, - The Asthma–COPD Overlap Syndrome - *N Engl J Med* 2015;373:1241-9.
96. Plaza V, Álvarez F, Calle M et al - Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). - *Arch Bronconeumol*. 2017 Aug;53(8):443-449.
97. Miravittles M, Alvarez-Gutierrez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Vina A, et al. Algorithm for identification of ACO: consensus between the Spanish COPD and asthma guidelines. *Eur Respir J*. 2017;49:1700068

98. Diagnóstico e Tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. Norma. 028/2011. [www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-028/2011-de-30/09/2011-atualizada-a-10/09/2013](http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-028/2011-de-30/09/2011-atualizada-a-10/09/2013)
99. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care (Partial Update). [www.nice.org.uk/guidance/cg101](http://www.nice.org.uk/guidance/cg101)
100. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. Arch Bronconeumol 2014; 50: Suppl. 1, 1–16
101. S.Suissa, SDell’Aniello, P. Ernst - Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality - Thorax 2012;67:957–963
102. Ho T-W, Tsai Y-J, Ruan S-Y, Huang C-T, Lai F, et al. - In-Hospital and One-Year Mortality and Their Predictors in Patients Hospitalized for First-Ever Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: A Nationwide Population-Based Study. PLoS ONE 2014-9(12):e114866.
103. Y. Sakamoto, Y.Yamauchi, H.Yasunaga et al - Development of a nomogram for predicting in-hospital mortality of patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease - Int J COPD 2017;12 1605–1611
104. Ramon MA, Ferrer J, Gimeno-Santos E, Donaire-Gonzalez D, Rodríguez E, Balcells E, et al. Inspiratory capacity-to-total lung capacity ratio and dyspnoea predict exercise capacity decline in COPD. Respirology. 2016;21:476---82
105. P. Cebollero, F. Zambom-Ferraresi, M. Hernández, J. Hueto, J. Cascante, M.M. Anton. Inspiratory fraction as a marker of skeletal muscle dysfunction in patients with COPD Rev Port Pneumol. 2017;23:3---9
106. Zaman M et al. Low Inspiratory Capacity to Total Lung Capacity Ratio Is a Risk Factor for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation Am J Med Sci 2010; 339; 411-414
107. Tantucci C, Donati P, Nicosia F, et al. Inspiratory capacity predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2008;102:613–619.

108. M. Han, , H. Muellerova, D. Curran-Everett - Implications of the GOLD 2011 Disease Severity Classification in the COPD Gene Cohort - *Lancet Respir Med.* 2013 1: 43–50
109. A.Johannessen, R. Nilsen, M.Storebø et al - Comparison of 2011 and 2007 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Guidelines for Predicting Mortality and Hospitalization - *Am J Respir Crit Care Med* 2013 - 188, 51–59
110. H. Chan, A Mukhopadhyay, P. Chonget al - Prognostic utility of the 2011 GOLD classification and other multidimensional tools in Asian COPD patients: a prospective cohort study - *International Journal of COPD* 2016;11 823–829